



# Manque de sommeil et maladies métaboliques

Aurore Guyon

► **To cite this version:**

Aurore Guyon. Manque de sommeil et maladies métaboliques. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2013. Français. <NNT : 2013LYO10277>. <tel-01160460>

**HAL Id: tel-01160460**

**<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01160460>**

Submitted on 5 Jun 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° d'ordre 277-2013

Année 2013

**THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON**

**Délivrée par**

**L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**

**ECOLE DOCTORALE Neurosciences et Cognition (Nsco)**

**DIPLOME DE DOCTORAT**

**(arrêté du 7 août 2006)**

**soutenue publiquement le 16 décembre 2013**

**par**

Melle GUYON Aurore

# **Manque de sommeil et maladies métaboliques**

**Directeurs de thèse : Pr FRANCO Patricia et Dr SPIEGEL Karine**

**Composition du jury**

M. Bernard RENAUD  
M. Jean Louis PEPIN  
M. Georges COPINSCHI  
Mme Rachel LEPROULT  
Mme Patricia FRANCO

Président du Jury  
Rapporteur  
Rapporteur  
Examineur  
Directrice de thèse



Mme Karine SPIEGEL

Co-directrice de thèse

## **UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1**

### **Président de l'Université**

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

Vice-président du Conseil Scientifique

Directeur Général des Services

**M. François-Noël GILLY**

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Philippe LALLE

M. le Professeur Germain GILLET

M. Alain HELLEU

## **COMPOSANTES SANTE**

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Faculté d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Directeur : M. le Professeur P. FARGE

## **COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE**

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

Département Sciences de la Terre

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Polytech Lyon

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. le Professeur F. DE MARCHI

Directeur : M. le Professeur F. FLEURY

Directeur : Mme le Professeur H. PARROT

Directeur : M. N. SIAUVE

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : M. le Professeur A. GOLDMAN

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : Mme S. FLECK

Directeur : Mme la Professeure I. DANIEL

Directeur : M. C. COLLIGNON

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Directeur : M. P. FOURNIER

Directeur : M. G. PIGNAULT

Directeur : M. C. VITON

Directeur : M. A. MOUGNIOTTE

Administrateur provisoire : M. N. LEBOSNE

## Remerciement

Je remercie tout d'abord Mr Jean Louis Pepin, Mr Georges Copinschi, Mme Rachel Leproult et Mr Bernard Renaud d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie tout particulièrement Karine Spiegel qui a dirigé mon travail de thèse et de master 2. Merci de t'être toujours tenue disponible et ouverte à la discussion lorsque j'en avais besoin, j'ai énormément appris à tes côtés.

Je remercie Mme Patricia Franco pour sa disponibilité et pour tout ce qu'elle m'a appris sur les lectures de tracé.

Je remercie le Centre d'Investigation clinique de Lyon et tout particulièrement Tiphane, toujours disponible, à l'écoute. Tu n'as pas compté tes heures sur cette étude sommeil et obésité !

Je remercie Lisa Morselli du laboratoire de Chicago qui m'a formée sur la technique d'analyse spectrale et la balance sympathovagale et assuré le service après vente une fois rentrée en France.

Merci aux doctorants de l'U1028 : Caroline, Clara, Natalia, Laura, Baptiste, Christophe, Elise, Koliane, Yannick, PC pour cette ambiance et le soutien que vous m'avez apporté. Un merci spécial à Hélène pour sa bonne humeur, son soutien et ses potins quotidiens qui ont su me donner le sourire tous les matins pendant 2 ans.

Merci à Gabriel, toujours disponible quand j'avais des questions sur les macros, les stats et le logiciel R, j'ai beaucoup appris à tes côtés.

Merci à tous les stagiaires master qui m'ont donné un gros coup de main sur l'étude sommeil et obésité : Mathilde, Laetitia, Corinne, Hervé et Laurie. Merci d'avoir partagé avec moi les nuits blanches de surveillance de tracé, les soirées passées chez les volontaires à poser des électrodes, les week-ends d'expé à l'hôpital.

Merci à Olivia, Thibault et Jonatan qui m'ont aidé à préparer mon concours de thèse.

Je remercie mes parents, mon frère, ma belle famille, ma meilleure amie et belle sœur préférée qui me supporte depuis 11 ans, merci à tous pour votre soutien au cours de ces 4 années de thèse.

Un remerciement tout particulier à mon fiancé qui a su m'apporter le soutien nécessaire. Tu as toujours cru en moi et su me remotiver quand il le fallait.

# **SOMMAIRE**

COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES .....	8
RESUME .....	10
INTRODUCTION GENERALE .....	13
RAPPELS PHYSIOLOGIQUES ET BIBLIOGRAPHIQUES .....	16
I. Le sommeil .....	17
1. Organisation du sommeil .....	17
a. L'éveil .....	17
b. Le stade I .....	17
c. Le stade II .....	18
d. Les stades III et IV .....	18
e. Le sommeil paradoxal .....	19
f. Architecture d'une nuit de sommeil .....	19
2. Régulation des états de vigilance .....	22
a. Régulation homéostatique et circadienne des états de vigilance .....	22
i. <i>Contrôle homéostatique du sommeil</i> .....	23
ii. <i>Contrôle circadien du sommeil</i> .....	23
b. Systèmes de neurotransmission impliqués dans la régulation des états de vigilance .....	23
3. Epidémiologie du sommeil .....	27
II. Régulation du métabolisme énergétique .....	29
1. Conditions physiologiques .....	29
a. Homéostasie du glucose .....	29
b. Régulation du poids corporel .....	31
2. Pathologies du métabolisme énergétique .....	35
III. Effets du cycle veille-sommeil sur le métabolisme énergétique .....	36
1. Sommeil et métabolisme glucidique .....	37
2. Sommeil et régulation de la balance énergétique .....	39
a. Sommeil et prise alimentaire .....	39
b. Sommeil et dépense énergétique .....	42
IV. Manque de sommeil et risque de maladies métaboliques .....	42
1. Données épidémiologiques .....	42
a. Manque de sommeil et risque de diabète .....	42
b. Sommeil altéré et risque d'obésité .....	44
2. Données expérimentales .....	47
a. Effet d'une restriction de sommeil sur le métabolisme glucidique .....	47
b. Effet d'un sommeil de mauvaise qualité sur le métabolisme glucidique .....	51
c. Effet d'une restriction de sommeil sur la régulation de la prise alimentaire .....	53
i. <i>Effet d'une restriction de sommeil sur la prise calorique</i> .....	54
ii. <i>Effets d'une restriction de sommeil sur la faim</i> .....	55
iii. <i>Effets d'une restriction de sommeil sur le poids</i> .....	55
iv. <i>Effets d'une restriction de sommeil sur la régulation neuroendocrinienne de l'appétit</i> .....	56
v. <i>Effets d'un manque de sommeil sur la régulation hédonique de la prise alimentaire</i> .....	59
d. Effet d'une restriction de sommeil sur la dépense énergétique .....	59
e. Synthèse .....	61

MATERIEL ET METHODES .....	64
I. Volontaires .....	65
II. Protocoles expérimentaux .....	65
III. Méthodes.....	66
1. Caractérisation des états de veille et de sommeil .....	66
a. Caractérisations subjectives .....	66
i. <i>Agenda du sommeil</i> .....	66
ii. <i>Echelle de somnolence de Stanford (SSS)</i> .....	67
iii. <i>Vitalité globale</i> .....	67
iv. <i>Humeur</i> .....	68
b. Caractérisations objectives du sommeil.....	68
i. <i>Enregistrements actigraphiques</i> .....	68
ii. <i>Caractérisation des stades de sommeil</i> .....	69
iii. <i>Analyse spectrale de l'EEG</i> .....	71
c. Tests psychométriques .....	72
i. <i>Test de vigilance</i> .....	72
ii. <i>Test de mémoire</i> .....	72
2. Analyse des variables sanguines, salivaire et urinaires .....	73
a. Techniques de dosage .....	74
i. <i>Dosages sanguins</i> .....	74
ii. <i>Dosages salivaires</i> .....	75
iii. <i>Dosages urinaires</i> .....	75
b. Analyse des profils d'évolution des variables sanguines et salivaires .....	75
i. <i>En conditions basales</i> .....	75
ii. <i>Lors d'un test dynamique à la CRH</i> .....	75
iii. <i>Lors d'un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale</i> .....	76
3. Evaluation de la balance sympathovagale cardiaque.....	77
4. Evaluation de l'activité physique .....	78
a. Caractérisation subjective .....	78
b. Caractérisation objective.....	78
5. Evaluation de la prise alimentaire.....	78
a. Caractérisation subjective .....	78
b. Caractérisation objective : buffet à volonté.....	80
6. Mesures anthropométriques .....	81
CHAPITRE I.....	82
Article I	
Abstract .....	84
I. Introduction.....	85
II. Subjects and Methods.....	86
1. Participants .....	86
2. Experimental protocol .....	86
3. Sleep recording .....	87
4. Assays.....	88
5. Analyses of ACTH and cortisol profiles .....	88
6. Statistical analysis .....	89
III. Results.....	89
1. Sleep quantity and quality .....	89

2. ACTH and cortisol profiles.....	90
3. Correlations between sleep variables and hormones of the HPA axis.....	91
4. Measures of perceived stress .....	91
IV. Discussion .....	92
V. Figures and tables .....	97
<b>Article II</b>	
Abstract .....	103
I. Introduction.....	104
II. Subjects and Methods.....	105
1. Participants .....	105
2. Experimental protocol .....	106
3. Sleep recording .....	107
4. Assays.....	107
5. Analyses of ACTH and cortisol profiles .....	108
6. Statistical analysis .....	109
III. Results.....	109
1. Sleep quantity and quality .....	109
2. ACTH, total cortisol and free cortisol profiles.....	110
3. Correlations between sleep variables and HPA functioning .....	112
IV. Discussion .....	112
V. Figures and tables .....	116
<b>CHAPITRE II.....</b>	<b>122</b>
I. Introduction.....	123
II. Matériel et méthodes .....	123
1. Volontaires .....	123
2. Protocole expérimental .....	125
3. Matériel et méthodes .....	126
a. Hyperglycémie provoquée par voie orale .....	126
b. Analyses statistiques .....	126
III. Résultats préliminaires .....	128
1. Caractéristiques des volontaires.....	128
2. Caractérisation des états de veille et de sommeil .....	129
a. Durée et qualité du sommeil.....	129
b. Marqueurs subjectifs.....	137
3. Marqueurs de l'obésité et de ses comorbidités .....	138
a. Marqueurs subjectifs : faim et appétit.....	138
b. Marqueurs comportementaux .....	139
c. Marqueurs physiologiques .....	142
IV. Discussion .....	153
<b>CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>160</b>
<b>PUBLICATIONS.....</b>	<b>164</b>
<b>DOCUMENTS ANNEXES .....</b>	<b>192</b>
Annexe 1 : Détection des insomniaques, questionnaire ISI.....	193
Annexe 2 : Qualité du sommeil, questionnaire PSQI .....	194
Annexe 3 : Détection des syndromes anxieux, questionnaire Spielberg.....	198
Annexe 4 : Typologie circadienne, questionnaire de Horne et Otsberg.....	199
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>204</b>

# **COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES**

## Publications

- ▶ Morselli L., Guyon A., Spiegel K. **Sleep and Metabolic Function**. 2012. *Pflugers Arch* 463(1):139-60.
- ▶ Guyon A. **Manque de sommeil et maladies métaboliques**. 2013. *Médecine du sommeil*. 10, 95-99.

## Communications lors de symposium

- ▶ **Effets d'une injection de corticolibérine sur la structure du sommeil en conditions basales et après restriction de sommeil**. Guyon A., Balbo M, Morselli L, Tasali E, Leproult R, Van Cauter E, Spiegel K.  
Congrès de la SFRMS (24-26/11/2011 à Strasbourg). **Poster**.
- ▶ **Restriction de sommeil chez l'adulte obèse : impact sur la prise calorique et la régulation neuroendocrinienne de l'appétit**. Morselli L, Balbo M, Van Cauter E, Guyon A., Spiegel K.  
Congrès de la SFRMS (24-26/11/2011 à Strasbourg). **Communication orale**.
- ▶ **Effets d'un déficit de sommeil sur le système nerveux autonome et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien**. Guyon A., Balbo M, Morselli L, Tasali E, Leproult R, Van Cauter E, Spiegel K.  
Congrès de la SFRMS (24-26/11/2011 à Strasbourg). **Poster**.
- ▶ **Sleep restriction in middle-aged obese subjects: impact on leptin levels, hunger and food intake**. Morselli L, Balbo M, Van Cauter E, Guyon A., Spiegel K.  
ECO congress (9-12/05/2012 à Lyon). **Poster**.
- ▶ **Sleep restriction affects the spontaneous activity and the reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis**. Guyon A., Balbo M, Morselli L, Tasali E, Leproult R, Van Cauter E, Spiegel K.  
CRNL Workshop (07/10/2013 à Lyon). **Communication orale**.
- ▶ **Un manque de sommeil modifie l'activité spontanée et la réactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien**. Guyon A., Balbo M, Morselli L, Tasali E, Leproult R, Van Cauter E, Spiegel K.  
Congrès de la SFRMS (21 au 23/11/2013 à Marseille). **Communication orale**.

## Communications grand public

- ▶ **Octobre 2009** : Interventions auprès de 3 classes de collégiens de Bron : sensibilisation aux effets délétères d'un manque de sommeil et communication avec les journalistes locaux (Le Progrès)
- ▶ **Octobre 2010** : Mini-conférences débats lors de la fête de la science (La Doua)
- ▶ **Mars 2011** : Interview à l'occasion d'un reportage E=M6
- ▶ **Octobre 2011** : Atelier sur le sommeil auprès de jeunes adolescents lors de la journée du cerveau (Médiathèque du 8ème, Lyon)



# RESUME

La réduction du temps de sommeil est un phénomène de plus en plus courant. Un faisceau de données expérimentales et épidémiologiques suggère qu'un manque de sommeil pourrait être un facteur de risque d'obésité et de diabète. Dans un premier temps, puisque des modifications de l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien (HHS) pourraient sous-tendre la relation entre le manque de sommeil et les maladies métaboliques, j'ai évalué les effets de 2 nuits courtes sur ce système chez des jeunes hommes en bonne santé. Nous avons montré que 2 nuits de 4h au lit altéraient l'activité spontanée et la réactivité de l'axe HHS et que l'ampleur des altérations était corrélée à l'importance de la privation de sommeil. Dans un deuxième temps, j'ai tenté de déterminer si une extension de sommeil pouvait avoir des effets bénéfiques chez des jeunes obèses dormant habituellement peu. Nos résultats préliminaires montrent que par simple extension du temps passé au lit, des obèses dormant habituellement ~6h, étaient capables de dormir ~8h, une durée associée au plus faible risque d'obésité dans les études épidémiologiques, que leur appétit pour les aliments gras et salés et le grignotage diminuaient, que leurs taux de polypeptide pancréatique, une hormone anorexigène, étaient augmentés, et que leur prise calorique lors d'un buffet à volonté était d'autant plus diminuée que leur temps de sommeil était augmenté. Ce travail souligne l'importance d'une durée de sommeil suffisante pour une bonne santé métabolique et suggère que l'optimisation du sommeil pourrait constituer une alternative peu coûteuse pour la prévention et la prise en charge des maladies métaboliques.

**Mots clé :** Obésité, Diabète, Sommeil, axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien.

**TITLE :** Sleep and metabolic diseases

## **Abstract**

Voluntary sleep restriction is increasingly common in modern societies. Evidence from epidemiological and experimental studies suggest that sleep loss may be a risk factor for obesity and type 2 diabetes. First, since the modifications in Hypothalamic-Pituitary-adrenal (HPA) axis activity may underlie the relationship between sleep loss and metabolic diseases, I evaluated the effect of 2 short nights on this system in healthy lean young men. We showed that 2 nights of 4h in bed impaired spontaneous activity and the reactivity of the HPA axis and that the magnitude of these alterations was related of the severity of sleep loss. In a second step, I sought to determine if sleep extension could have a beneficial effect in young obese short sleepers. Our preliminary results showed that, by a simple bedtime extension, obese subjects usually sleeping ~6h were able to sleep ~ 8h, a duration associated with the lowest risk obesity risk in epidemiological studies. Moreover, their appetite for sweets and fat food, and snacking were decreased, the levels of pancreatic polypeptide, an anorexigenic hormone, were increased and the more they slept, the less they consumed calories at an *ad libitum* buffet. This work highlights the importance of getting enough sleep to maintain a good metabolic health and suggest that sleep optimization may have implications for novel public health interventions.

**Keywords:** Obesity, Diabetes, Sleep, Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis.

### **Adresse du laboratoire :**

INSERM U1028/CNRS UMR 5292  
Centre de recherche en Neurosciences de Lyon  
Physiologie intégrée du système d'éveil  
8 avenue Rockefeller  
69008 LYON Cedex 08

# **INTRODUCTION GENERALE**

Nous passons environ un tiers de notre vie à dormir. Le fait qu'une privation totale de sommeil conduise à la mort indique que les processus associés au sommeil sont vitaux <sup>1-2</sup>. Cependant, en réponse aux contraintes sociales et professionnelles, la réduction volontaire du temps de sommeil est un comportement de plus en plus courant dans nos sociétés modernes. La proportion d'adultes américains dormant moins de 7h par nuit a plus que doublé entre 1960 et 2008 (de 15.6% à 44%) <sup>3</sup>. En France, des données longitudinales de ce type ne sont pas disponibles, mais la situation actuelle est similaire à celle observée aux Etats-Unis. Des enquêtes réalisées par l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé rapportent que plus de 78% des adolescents âgés de 15 à 19 ans dorment moins de 9h par nuit <sup>4</sup>, la durée de sommeil recommandée par les experts pour cette tranche d'âge, et qu'un tiers des adultes âgés de 35 à 55 ans dorment 6h ou moins <sup>5</sup>.

La flambée de la prévalence des maladies métaboliques telles que l'obésité et le diabète <sup>6</sup> est devenue un problème majeur de santé publique. A l'échelle mondiale, le nombre de cas d'obésité a doublé depuis 1980 <sup>7</sup>. Le surpoids concerne aujourd'hui 1.4 milliards de personnes de plus de 20 ans parmi lesquelles près de 500 millions sont obèses <sup>7</sup>. Le diabète de type 2 quant à lui concerne 347 millions de personnes et l'organisation mondiale de la santé prévoit qu'en 2030, le diabète sera la septième cause de décès dans le monde <sup>8</sup>. Les facteurs de risque traditionnels d'obésité et de diabète de type 2 tels qu'une mauvaise hygiène alimentaire ou le manque d'activité physique ne suffisent pas à expliquer la progression galopante de ces maladies. Il est donc important d'identifier d'autres facteurs de risque pour pouvoir mettre en place de nouvelles stratégies de prévention et de nouvelles cibles thérapeutiques afin d'endiguer la progression de ces pathologies. Dans ce cadre, un nombre croissant d'études épidémiologiques transversales et longitudinales rapportent un lien entre un sommeil écourté et la prévalence et l'incidence de l'obésité et du diabète <sup>9-10</sup>. En accord avec ces résultats, des travaux expérimentaux se sont intéressés aux effets de privations partielles répétées de sommeil chez le sujet de poids normal et ont mis en évidence un rôle prépondérant du sommeil dans la régulation de l'homéostasie énergétique. Certaines des altérations observées, et notamment l'altération de la régulation neuroendocrinienne de l'appétit, l'augmentation de prise alimentaire, la diminution de la tolérance au glucose et de la sensibilité à l'insuline, ainsi que l'élévation de la balance sympathovagale cardiaque, des marqueurs inflammatoires et des taux de cortisol suggèrent qu'un manque de sommeil pourrait être impliqué dans la physiopathologie des maladies métaboliques <sup>11-12</sup>. L'élévation des taux de cortisol en soirée pourrait être particulièrement délétère puisqu'en plus de favoriser obésité et diabète, elle pourrait encore aggraver la dette de sommeil, entraînant l'organisme dans un cercle vicieux.

Dans ce cadre, mon travail de thèse s'est concentré sur deux axes. Dans un premier axe, je me suis intéressée aux effets d'une restriction de sommeil sur l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien (HHS). A l'heure actuelle, très peu d'études ont évalué l'effet d'une restriction de sommeil sur l'ensemble des hormones de l'axe HHS et aucune étude n'a évalué l'effet d'un manque de sommeil sur les caractéristiques de la réponse de l'axe HHS à un test dynamique. Nous avons donc étudié les effets de deux nuits de restriction de sommeil sur les profils d'évolution diurne d'ACTH et de cortisol et évalué la réactivité et la résilience de l'axe HHS au cours d'un test à la CRH. Dans un deuxième axe, nous avons tenté de déterminer si une extension de sommeil chez des adolescents et jeunes adultes, en surpoids ou obèses, dormant habituellement peu, pouvait avoir des effets bénéfiques sur les

marqueurs subjectifs, comportementaux et physiologiques de l'obésité et de ses comorbidités.

Avant de présenter les résultats de ces études, nous nous attarderons sur les connaissances actuelles concernant la physiologie du sommeil, la régulation du métabolisme énergétique, et comment l'homéostasie veille-sommeil participe à leur régulation, ainsi que sur les arguments épidémiologiques et expérimentaux suggérant qu'un manque de sommeil est un facteur de risque d'obésité et de diabète de type 2. Enfin, nous présenterons l'ensemble des méthodes utilisées au cours cette thèse.

# **RAPPELS PHYSIOLOGIQUES ET BIBLIOGRAPHIQUES**

## I. Le sommeil

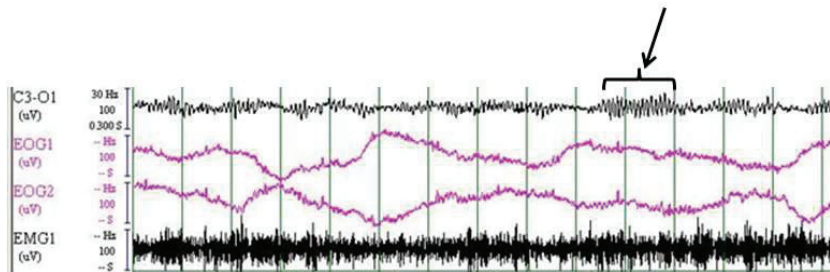
Malgré son apparente simplicité, le sommeil est un état complexe constitué de différents stades aux caractéristiques bien distinctes.

### 1. Organisation du sommeil

L'utilisation des enregistrements polysomnographiques comprenant un électroencéphalogramme (EEG), un électro-oculogramme (EOG) et un électromyogramme (EMG) a permis de caractériser différents états de vigilance et de définir les différents stades de sommeil. On distingue le sommeil lent, composé du sommeil lent léger (stade I et II) et du sommeil lent profond (stade III et IV), et le sommeil paradoxal<sup>13</sup>. Dans les parties suivantes sont présentées les caractéristiques polysomnographiques de chacun de ces stades.

#### a. L'éveil

L'éveil peut prendre deux aspects. Lorsque le volontaire est actif et a les yeux ouverts, l'EEG est caractérisé par une activité cérébrale rapide de faible amplitude principalement composée de fréquences de type bêta (13-35Hz). Lors de l'éveil calme, la fermeture des paupières entraîne l'apparition du rythme alpha (8-13Hz), maximal sur les dérivations pariéto-occipitales (figure 1). L'activité alpha est observable chez environ 80% de la population<sup>14</sup>. Pour les autres, le rythme alpha est de faible amplitude et difficilement observable. L'éveil est en général associé à un tonus musculaire élevé et à des mouvements oculaires rapides.



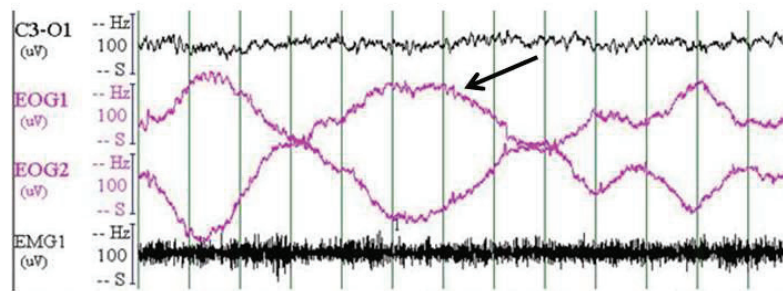
**Figure 1 : Activité cérébrale (C3-O1), oculaire (EOG1 et 2) et musculaire (EMG1) lors de l'éveil calme sur une période de 30 secondes**

*La flèche indique une bouffée de rythme alpha. Données personnelles.*

#### b. Le stade I

Le sommeil lent de type I constitue un stade de transition entre l'éveil et le sommeil. Il est caractérisé par une disparition progressive du rythme alpha au profit du rythme thêta (4-8Hz) (figure 2). Lorsqu'ils sont présents, les mouvements oculaires sont lents. Le tonus musculaire, bien que toujours élevé, est en général légèrement inférieur à celui observé lors de l'éveil calme.



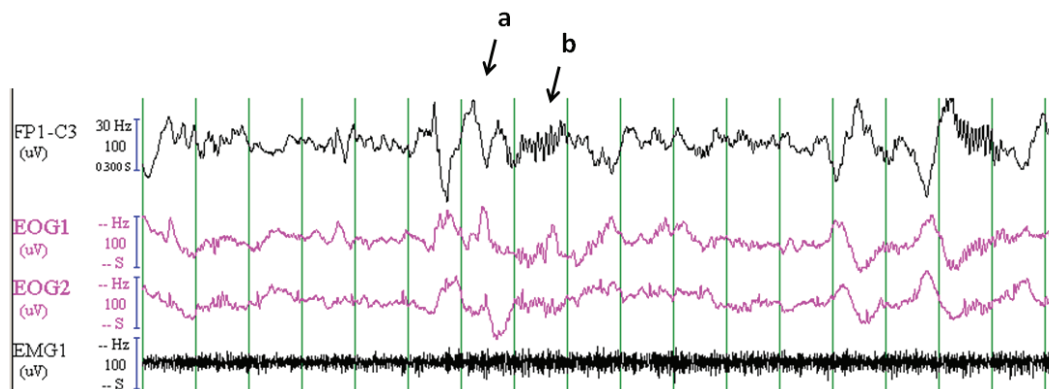


**Figure 2 : Activité cérébrale (C3-O1), oculaire (EOG1 et 2) et musculaire (EMG1) lors d'un sommeil de stade I sur une période de 30 secondes**

*La flèche indique un mouvement lent des yeux. Données personnelles.*

### c. Le stade II

Le sommeil lent de type 2 est le stade majoritaire lors d'une nuit de sommeil normal puisqu'il représente environ 50% du temps de sommeil. Il est caractérisé par la présence de deux éléments : les fuseaux ou « spindle », bouffées rapides fusiformes de fréquence comprise entre 11 et 16 Hz, et des déviations amples, lentes et biphasiques appelées complexe K (figure 3). Le tonus musculaire diminue sensiblement et les mouvements oculaires disparaissent.

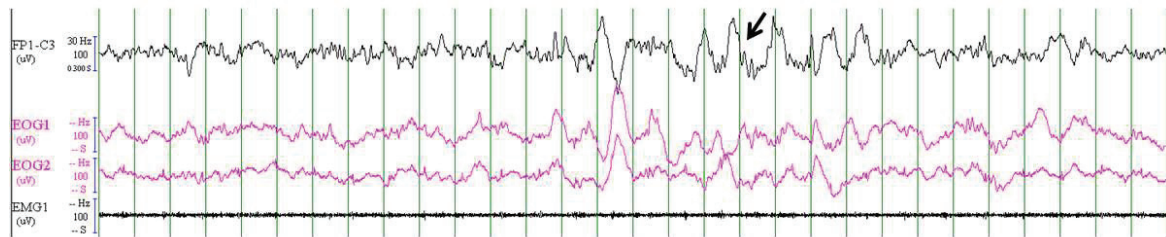


**Figure 3 : Activité cérébrale (FP1-C3), oculaire (EOG1 et 2) et musculaire (EMG1) lors d'un sommeil de stade 2 sur une période de 30 secondes**

*a : Complexe K, b : fuseau. Données personnelles.*

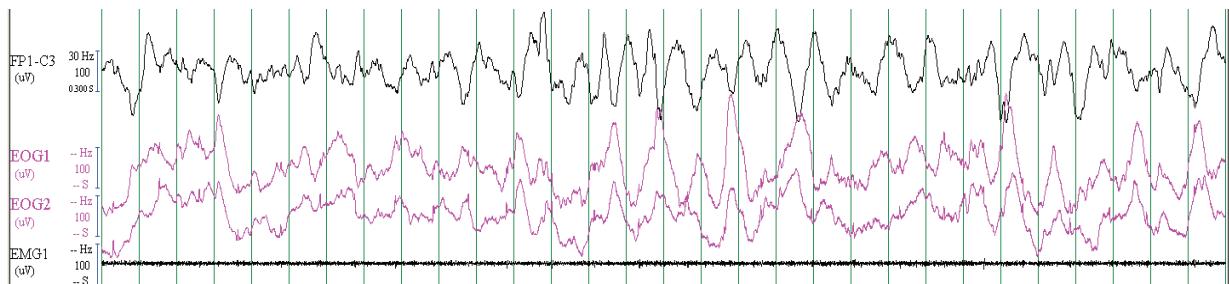
### d. Les stades III et IV

Ils constituent le sommeil lent profond. Ces deux stades sont caractérisés par la présence d'ondes lentes de grande amplitude ( $> 75 \mu V$ ), encore appelées ondes delta. Les stades 3 et 4 sont scorés en fonction de l'enrichissement de l'EEG en onde lentes. Si les ondes delta occupent 20 à 50% de la période de 30 secondes, la période considérée sera scorée en stade 3 (figure 4). Si elles occupent plus de 50% de la page, le volontaire est alors en stade 4 (figure 5). La nouvelle nomenclature<sup>13</sup> ne fait pas la distinction entre stades 3 et 4, cependant, maintenir cette caractérisation peut constituer un intérêt en recherche.



**Figure 4 : Activité cérébrale (FP1-C3), oculaire (EOG1 et 2) et musculaire (EMG1) lors d'un sommeil de stade 3 sur une période de 30 secondes**

*La flèche indique une onde lente ou onde delta. Données personnelles.*

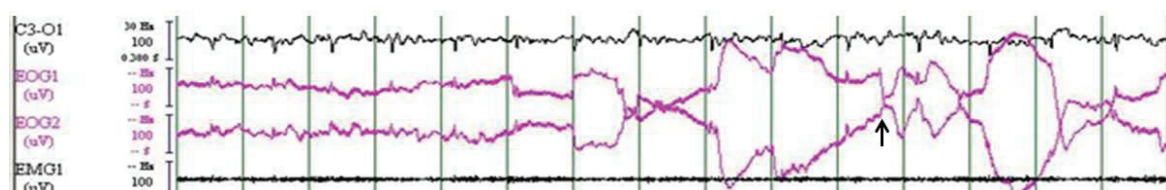


**Figure 5 : Activité cérébrale (FP1-C3), oculaire (EOG1 et 2) et musculaire (EMG1) lors d'un sommeil de stade 4 sur une période de 30 secondes**

*Données personnelles.*

### e. Le sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal est caractérisé par une activité EEG rapide de basse amplitude similaire à celle du stade 1, une atonie musculaire et des mouvements oculaires rapides (figure 6).

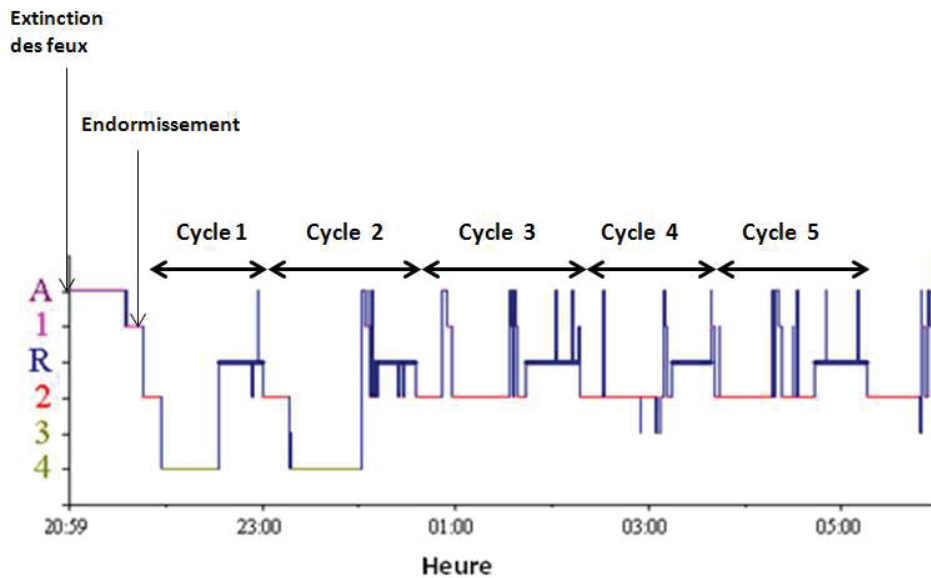


**Figure 6 : Activité cérébrale (C3-O1), oculaire (EOG 1 et 2) et musculaire lors du sommeil paradoxal sur une période de 30 secondes**

*La flèche indique un mouvement rapide des yeux. Données personnelles.*

### f. Architecture d'une nuit de sommeil

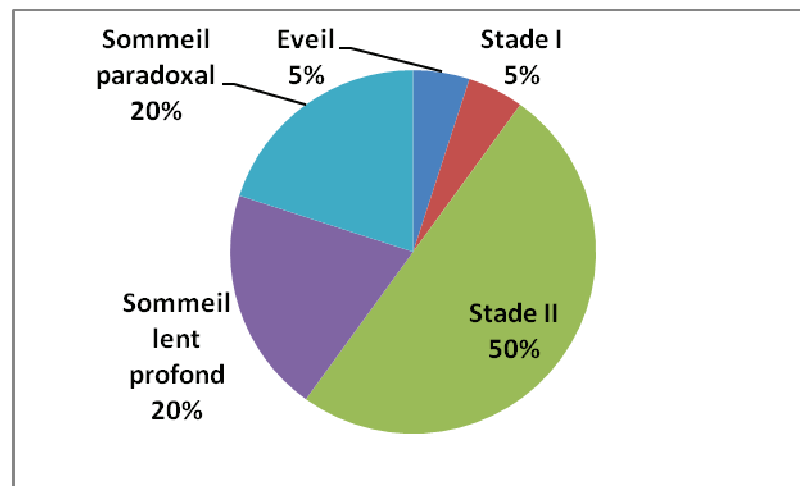
La figure 7 représente la succession des stades au cours d'une nuit de sommeil, depuis l'extinction des feux jusqu'au réveil final, sous la forme d'un hypnogramme. Lors d'une nuit de sommeil normale, les différents stades de sommeil n'apparaissent pas de manière aléatoire. Ils sont organisés en cycles de 90 à 100 minutes constitués chacun d'une phase de sommeil lent et d'une phase de sommeil paradoxal. Dans des conditions normales, à la suite de l'endormissement suit une séquence de stades 1, 2, 3, 4 puis un allègement en 3 puis 2 puis la première phase de sommeil paradoxal.



**Figure 7 : Hypnogramme d'une nuit de sommeil d'un homme de 20 ans**

A : éveil, 1 : stade I, R : sommeil paradoxal, 2 : stade II, 3 : stade III, 4 : stade IV. Données personnelles.

La répartition des différents stades varie au cours de la nuit. Le sommeil lent profond apparaît surtout pendant les deux premiers cycles. Par la suite il est très peu présent, voire, inexistant. Les phases de sommeil paradoxal sont plus courtes en début de nuit et s'allongent de cycle en cycle. Une nuit normale est constituée de 4 à 5 cycles de sommeil. Pour un jeune adulte, les éveils intra-sommeil représentent moins de 5% de la période de sommeil (Figure 8). Le stade I représente en général également moins de 5% de la nuit, le stade II, majoritaire, 50% et le sommeil lent profond et le sommeil paradoxal représentent chacun 20% de la nuit.



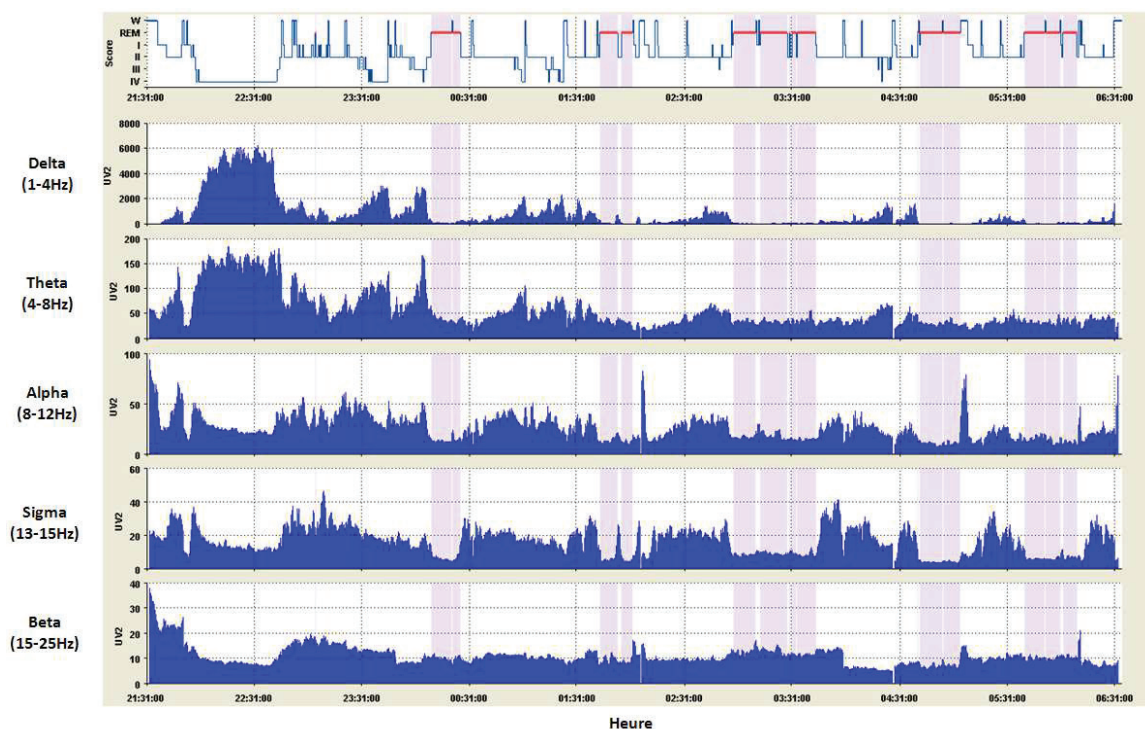
**Figure 8 : Pourcentages des stades de sommeil au cours d'une nuit normale chez l'homme jeune**

La différenciation du sommeil en 5 stades bien caractérisés est une façon simplifiée de modéliser le sommeil. En réalité, on ne passe pas si brusquement d'un stade à l'autre, les limites sont beaucoup plus floues. D'autre part, la caractérisation des stades de sommeil est une analyse plutôt qualitative. En effet, on peut observer des différences au cours de

périodes pourtant scorées dans un stade similaire en réalisant une analyse quantitative : l'analyse spectrale de l'EEG.

L'EEG est un signal complexe composé d'ondes lentes et rapides. L'analyse spectrale est une méthode qui permet de décomposer le signal EEG. Ainsi, en analysant le spectre, on peut déterminer la contribution des ondes lentes (basses fréquences) et rapides (hautes fréquences) au signal global. Ces fréquences peuvent être regroupées pour l'étude de bandes d'intérêt telles que les bandes delta (0.5-4Hz), thêta (4.5-8Hz), alpha (8.5-12Hz), sigma (13-15 Hz) et bêta (15-25 Hz).

Comme le montre la figure 9, l'activité delta a un décours pseudo-cyclique avec des pics pendant le sommeil lent, en particulier pendant le sommeil lent profond, et des creux pendant les périodes de sommeil paradoxal. En accord avec l'appauvrissement du sommeil en sommeil lent profond au cours de la nuit, les pics d'activité delta décroissent avec le temps. L'intensité dans la bande de fréquence thêta suit le même décours que l'activité delta au cours de la nuit. Pour la bande de fréquence alpha, l'activité est maximale avant endormissement et pendant les périodes d'éveils intra-nuit. La bande de fréquence sigma correspond en partie aux fuseaux caractéristiques du stade 2. Cette bande présente des valeurs élevées pendant le sommeil lent et des valeurs minimales pendant le sommeil paradoxal. Pour la bande de fréquence élevée, il n'y pas de variation de l'activité en fonction de l'architecture du sommeil.



**Figure 9 : Hypnogramme et spectres électroencéphalographiques chez l'homme jeune.**  
*Données personnelles. Les parties grisées représentent les périodes de sommeil paradoxal.*

## 2. Régulation des états de vigilance

La régulation des différents états de veille et de sommeil est un phénomène complexe mettant en jeu des structures multiples et redondantes, où différents circuits et neurotransmetteurs sont étroitement intriqués et interagissent à différents niveaux. Le but de cette partie n'est pas de présenter de manière précise et détaillée tous les systèmes et structures impliqués dans la régulation du sommeil, mais d'en présenter les principaux mécanismes. Dans les paragraphes suivants seront donc présentés succinctement les mécanismes de régulation des états de vigilance ainsi que les principaux systèmes de neurotransmission impliqués.

### a. Régulation homéostatique et circadienne des états de vigilance

La régulation de l'alternance des périodes de veille et de sommeil est sous la dépendance de plusieurs processus. En 1982, Borbely et collaborateurs ont proposé un modèle décrivant la régulation du sommeil<sup>15</sup>. Dans ce modèle, l'organisation de l'alternance veille-sommeil serait sous la dépendance de deux processus : un processus homéostatique (S) et un processus circadien (C) (Figure 10). Chez l'Homme, la consolidation de l'éveil en un seul épisode serait le résultat de l'interaction entre ces deux processus<sup>16</sup>.

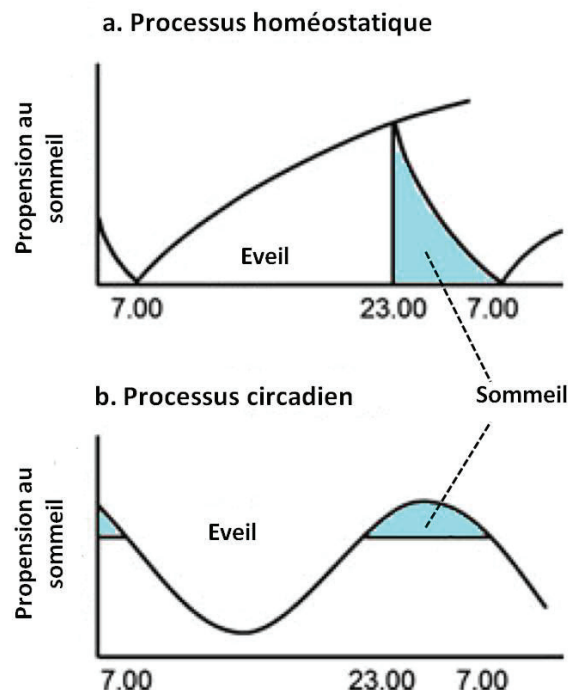


Figure 10 : Régulation du sommeil par les processus homéostatiques (a.) et circadiens (b.)  
D'après Borbely et al<sup>15</sup>

### *i. Contrôle homéostatique du sommeil*

Le processus homéostatique détermine la propension à l'endormissement. Il augmente exponentiellement au cours de la journée et diminue au cours du sommeil (figure 10). Dans ce cadre, l'activité delta est un marqueur privilégié d'intensité et d'homéostasie du sommeil. En effet, le sommeil lent profond et l'activité delta augmentent avec la durée de l'éveil qui précède l'endormissement et diminue exponentiellement au cours d'un épisode de sommeil<sup>17-18</sup>. D'autre part, une sieste diminue l'activité delta de la période de sommeil qui suit, ainsi, la quantité de sommeil lent profond sur 24h reste constante<sup>19</sup>. L'activité thêta serait également un bon marqueur du processus homéostatique car Finelli et collaborateurs<sup>20</sup> ont démontré que l'activité thêta lors de l'éveil calme pouvait prédire l'intensité de l'activité delta pendant l'épisode de sommeil qui suit.

Le processus homéostatique est complètement indépendant du processus circadien puisqu'une lésion des noyaux supra-chiasmatiques (le pacemaker principal du rythme circadien) chez l'animal n'abolit pas le sommeil compensatoire suite à une privation totale de sommeil<sup>21</sup>.

### *ii. Contrôle circadien du sommeil*

Un grand nombre de processus physiologiques sont sous le contrôle, au moins partiel, de processus circadiens. Ce rythme est généré de manière endogène par les noyaux supra-chiasmatiques de l'hypothalamus puisque la lésion de ces noyaux conduit à l'abolition de la majorité des rythmes circadiens<sup>22</sup>. En l'absence de stimuli extérieurs, la période de ce rythme est légèrement inférieure ou supérieure à 24h. Ce rythme se synchronise avec les stimuli provenant de l'environnement dont le principal est la lumière<sup>23</sup>.

La persistance d'un cycle veille-sommeil dans des conditions « free running », c'est-à-dire en l'absence de stimuli environnementaux, traduit l'existence d'une influence circadienne sur la régulation du sommeil. La régulation circadienne du rythme veille-sommeil pourrait être réalisée via une modulation de la propension à l'éveil, de la propension au sommeil ou des deux<sup>24</sup>. Une lésion des noyaux supra-chiasmatiques chez le singe écureuil induit une augmentation du temps de sommeil total sur 24h, en plus de la perturbation du cycle veille/sommeil, suggérant une altération de la capacité à maintenir l'éveil en l'absence de ces structures<sup>25</sup>. D'autre part, les études de lésion chez l'animal et de désynchronisation forcée chez l'Homme suggèrent que le système circadien affecterait également la propension au sommeil, en particulier en deuxième partie de nuit<sup>24,26-27</sup>. Le sommeil paradoxal est également fortement influencé par les processus circadiens puisque sa propension varie en fonction du moment de la journée<sup>16</sup>.

## **b. Systèmes de neurotransmission impliqués dans la régulation des états de vigilance**

**Le système noradrénergique** participe à l'activation corticale de l'éveil et dans les mécanismes permissifs du sommeil paradoxal. La majorité des projections noradrénergiques du cortex proviennent du locus coeruleus. Les neurones noradrénergiques ont une activité de décharge différente en fonction des états de vigilance : le taux de décharge est élevé pendant l'éveil, moins important en sommeil lent et quasi absent en sommeil paradoxal<sup>28</sup>.



**Le système sérotoninergique.** Les neurones sérotoninergiques du raphé antérieur ont des projections vers l'hypothalamus et le cortex. Leur activité est maximale pendant l'éveil et diminue pendant le sommeil <sup>29</sup>. Cependant, la destruction de ces neurones ou de leur terminaisons entraîne une disparition du sommeil lent <sup>30</sup>. Le rôle de ce système semble donc être indirect. La sérotonine pourrait avoir un rôle hypnogène retardé en agissant via l'hypothalamus pour activer des mécanismes préparant au sommeil <sup>31</sup>. Par ailleurs, ce système fait également partie des structures impliquées dans les mécanismes permissifs du sommeil paradoxal <sup>32</sup>.

**Le système histaminergique.** Les neurones histaminergiques sont situés dans le noyau tuberomammillaire de l'hypothalamus et ont des projections diffuses dans l'ensemble du cerveau <sup>33</sup>. Ces neurones jouent un rôle majeur dans l'activation corticale et la régulation de la vigilance. En effet, ils déchargent spécifiquement pendant l'éveil <sup>34</sup> empêchant ainsi la survenue de fuseaux ou d'ondes lentes <sup>35</sup>.

**Le système orexinergique** Les neurones orexinergiques sont situés dans l'hypothalamus latéral et projettent dans l'ensemble du cerveau. Leur importance dans la régulation du cycle veille-sommeil a été mise en évidence par le fait qu'une déficience en orexine induisait l'apparition d'une altération de la consolidation des épisodes de veille et de sommeil chez l'Homme et l'animal <sup>36-37</sup>. Ces neurones déchargent pendant l'éveil actif et sont silencieux en sommeil lent profond et en sommeil paradoxal <sup>38</sup>.

**Le système cholinergique** est constitué des neurones du tegmentum pontique et du noyau de Meynert et contribue, par un effet indirect, à l'activation de la désynchronisation caractéristique de l'éveil cortical. En effet, une lésion de ce système entraîne une réduction de l'activité gamma <sup>39</sup> et une injection de cholinomimétiques a un effet éveillant <sup>40</sup>. Les neurones cholinergiques déchargent lors de l'éveil et du sommeil paradoxal, lorsque les activités gamma et thêta sont maximales <sup>41</sup>. Les mécanismes exécutifs du sommeil paradoxal seraient de nature cholinergique <sup>42</sup>.

**L'adénosine** serait impliquée dans la somnolence et l'homéostasie du sommeil. En effet, elle s'accumule dans le cerveau au cours de l'éveil et diminue pendant le sommeil <sup>43</sup>. Des études de microdialyses menées chez le chat ont pu mettre en évidence une accumulation d'adénosine dans le prosencéphale basal au cours d'une privation de sommeil <sup>44</sup>. D'autre part, la perfusion d'adénosine au niveau du prosencéphale basal chez le chat diminue la quantité d'éveil <sup>45</sup> et active les neurones de l'aire pré-optique ventrolatérale, connue pour être active pendant le sommeil. Des études menées chez l'Homme ont mis en évidence que l'ingestion de caféine, un antagoniste des récepteurs à l'adénosine, au cours d'une privation de sommeil diminuait la somnolence, l'activité thêta pendant l'éveil calme et l'activité delta lors du sommeil de récupération <sup>46</sup>. Les propriétés de la caféine suggèrent donc un rôle critique de l'adénosine dans les processus homéostatiques de régulation du sommeil.

**Le système GABAergique.** Les neurones GABAergiques de l'aire pré-optique ventro-latérale (VLPO), région particulièrement active pendant le sommeil, interviendraient dans l'inhibition du réseau de l'éveil, dont le système histaminergique, noradrénergique, sérotoninergique, orexinergique et acétylcholinergique <sup>47</sup>. D'autre part, les neurones GABAergiques du noyau

réticulaire thalamique sont impliqués dans la genèse des fuseaux de sommeil et des ondes delta<sup>48-49</sup>.

La figure 11 est une représentation simplifiée de l'ensemble des mécanismes impliqués dans la régulation des états de vigilance. Au cours de l'éveil, les neurotransmetteurs cholinergiques, orexinergiques, noradrénergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques induisent une activation corticale. Lorsque le cerveau fatigue, les processus homéostatique et circadien interagissent et influencent l'activité du VLPO qui va induire le sommeil via une inhibition du système ascendant de l'éveil.



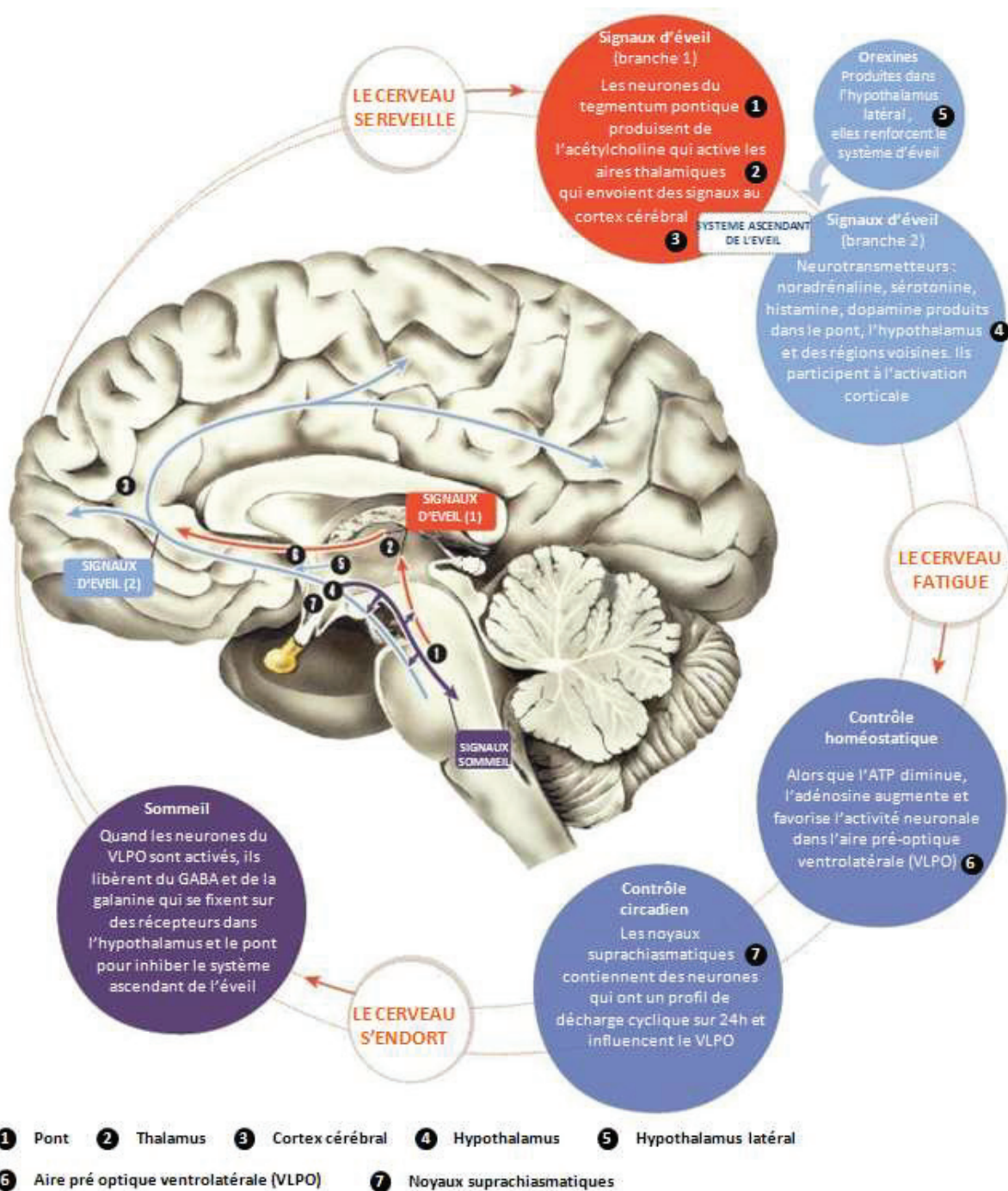
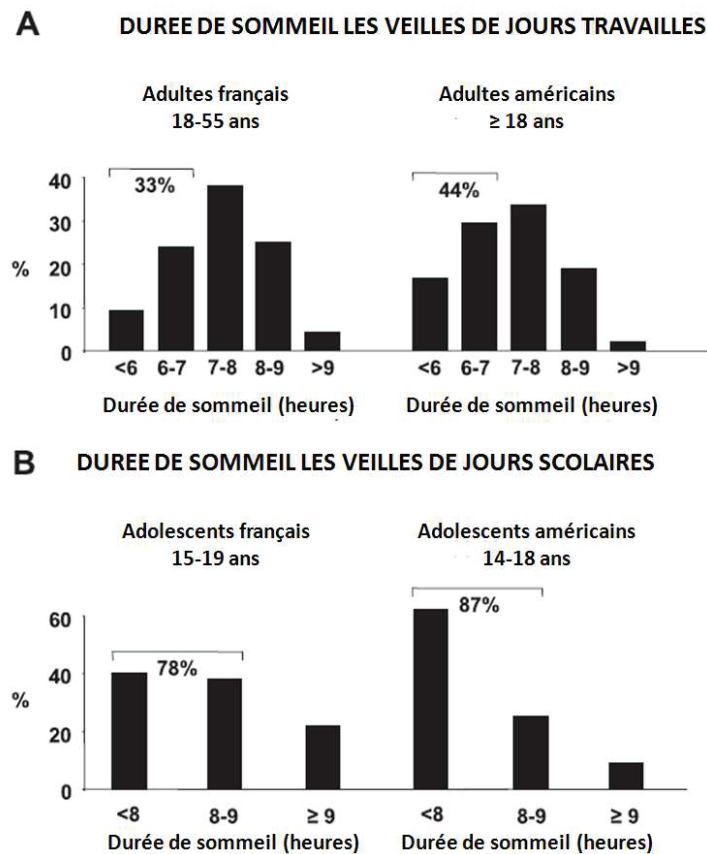


Figure 11 : Représentation schématique simplifiée des différents mécanismes impliqués dans la régulation des états de vigilance  
D'après Peplow<sup>50</sup>

### 3. Epidémiologie du sommeil

La réduction du temps de sommeil est un phénomène de plus en plus courant dans nos sociétés modernes. A l'heure actuelle, même si les américains déclarent avoir besoin de 7h18 de sommeil pour se sentir en forme, ils rapportent dormir en réalité 6h40 par nuit en moyenne avec 44% dormant moins de 7h par nuit <sup>3</sup> (contre seulement 15.6% en 1960 <sup>51</sup>) (Figure 12A). Dans les pays européens, le temps de sommeil suit la même tendance. Une enquête menée chez 1000 français âgés de 18 à 55 ans rapporte que la durée moyenne de sommeil en semaine est d'environ 7h avec 33% des français dormant moins de 7h par nuit <sup>5</sup>. Les adolescents sont particulièrement concernés par ce phénomène. Alors que la durée de sommeil recommandée par les experts est de 9h <sup>52</sup>, les adolescents américains ont une durée de sommeil moyenne de 7h12 les veilles de jours scolaires avec 87% des adolescents dormant moins de 9h <sup>53</sup> et les adolescents français, une durée de sommeil de 7h45 <sup>4</sup>. En France, plus de trois quarts des adolescents rapportent dormir moins de 9 heures par nuit les jours de semaine <sup>4</sup> (figure 12B) et seulement 50% d'entre eux dorment 10 heures ou plus les jours de week-end.



**Figure 12 : Durée de sommeil des adultes (A) et adolescents (B) français et américains.**

*Adapté d'après <sup>3,5,53</sup>*

Dans une étude réalisée auprès de 1000 français âgés de 25 à 45 ans, Léger et collaborateurs ont évalué la durée de sommeil habituelle ainsi que la dette de sommeil perçue définie comme la différence entre la durée de sommeil estimée idéale par le volontaire et sa durée de sommeil réelle la veille d'un jour travaillé <sup>54</sup>. Sur l'ensemble du groupe, 18% des personnes avaient un sommeil court (<6h) et 20% une dette de sommeil supérieure à 90 minutes. Cependant, dans le sous-groupe « sommeil court », seulement 45%

des personnes avaient une dette de sommeil. En comparaison des petits dormeurs n'ayant pas de dette de sommeil, ces personnes rapportaient se sentir moins reposées, utiliser plus de médicaments destinés à lutter contre la fatigue et avaient un score de somnolence plus élevé <sup>54</sup>. Ce travail met en évidence que le groupe « sommeil court » n'est pas un groupe homogène et que la notion de dette de sommeil devrait être évaluée dans les études à venir afin de mieux comprendre l'impact d'un manque de sommeil sur la santé publique.

Un des facteurs favorisant l'augmentation de la prévalence d'une courte durée de sommeil est le développement des nouvelles technologies et nouveaux modes de communication. Ainsi, en 2009, 57 % des français possédaient une télévision dans leur chambre et les plus jeunes (18-25 ans) possédaient le plus souvent un minimum de 4 équipements estimés « éveillant » dans leur chambre (téléphone mobile, radio, ordinateur et lecteur CD MP3) <sup>5</sup>, équipements dont les adolescents sont également très friands <sup>55</sup>. L'utilisation de ce type d'appareil est susceptible de retarder l'heure de coucher et ainsi de favoriser un sommeil court puisque les contraintes sociales et professionnelles ne permettent en général pas de prolonger la nuit le matin suivant. D'autre part, l'exposition à des lumières artificielles le soir pourrait entraîner un décalage de phase qui favoriserait un coucher plus tardif le lendemain <sup>56</sup>.

Un manque de sommeil peut être la conséquence d'un temps passé au lit insuffisant mais aussi de pathologies telles l'insomnie ou le syndrome d'apnées du sommeil. En France, 32% des 18-55 ans se plaindraient de troubles du sommeil avec une majorité de femmes (40%) et de personnes âgées de 45 à 55 ans <sup>5</sup>. Dans 84% des cas, le trouble du sommeil mis en cause est l'insomnie <sup>5</sup>. Dans une étude réalisée sur une population un peu plus jeune (25-45 ans), la prévalence de l'insomnie était de 12% et concernait 16% des personnes dormant moins de 6h par nuit <sup>54</sup>. Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est également une pathologie du sommeil très commune. Elle est caractérisée par l'obstruction répétitive des voies aériennes supérieures pendant le sommeil conduisant à une hypoxie intermittente et à une fragmentation du sommeil. La méthode de référence utilisée pour le diagnostic du SAOS est la polysomnographie. Elle permet de quantifier le nombre d'évènements respiratoires afin de déterminer l'index d'apnée/hypopnée. Un syndrome d'apnées du sommeil est déclaré à partir d'un index supérieur à 5. Dans une étude publiée en 2005, Young et collaborateurs rapportent une prévalence du SAOS de 17% au sein de la population générale américaine <sup>57</sup>.

Avant de présenter comment un sommeil de courte durée ou de mauvaise qualité pourraient constituer des facteurs de risque d'obésité et de diabète, rappelons d'abord les mécanismes de la régulation du métabolisme énergétique chez l'Homme et comment l'homéostasie veille-sommeil participe à leur régulation dans des conditions physiologiques.

## II. Régulation du métabolisme énergétique

### 1. Conditions physiologiques

#### a. Homéostasie du glucose

Le glucose est la source d'énergie majeure pour la plupart des tissus et, dans des circonstances physiologiques, constitue l'unique source d'énergie du cerveau. Contrairement au foie et aux muscles qui sont capables de stocker du glucose sous forme de glycogène, l'approvisionnement en énergie du cerveau dépend entièrement de la quantité de glucose circulante. Les concentrations circulantes de glucose doivent donc être finement régulées pour éviter l'hypoglycémie qui aurait des effets néfastes sur le système nerveux central ainsi que l'hyperglycémie et les dommages tissulaires qui s'en suivraient.

Lors d'une prise alimentaire, l'arrivée de nutriments dans l'intestin va déclencher une cascade de réponses physiologiques (Figure 13).

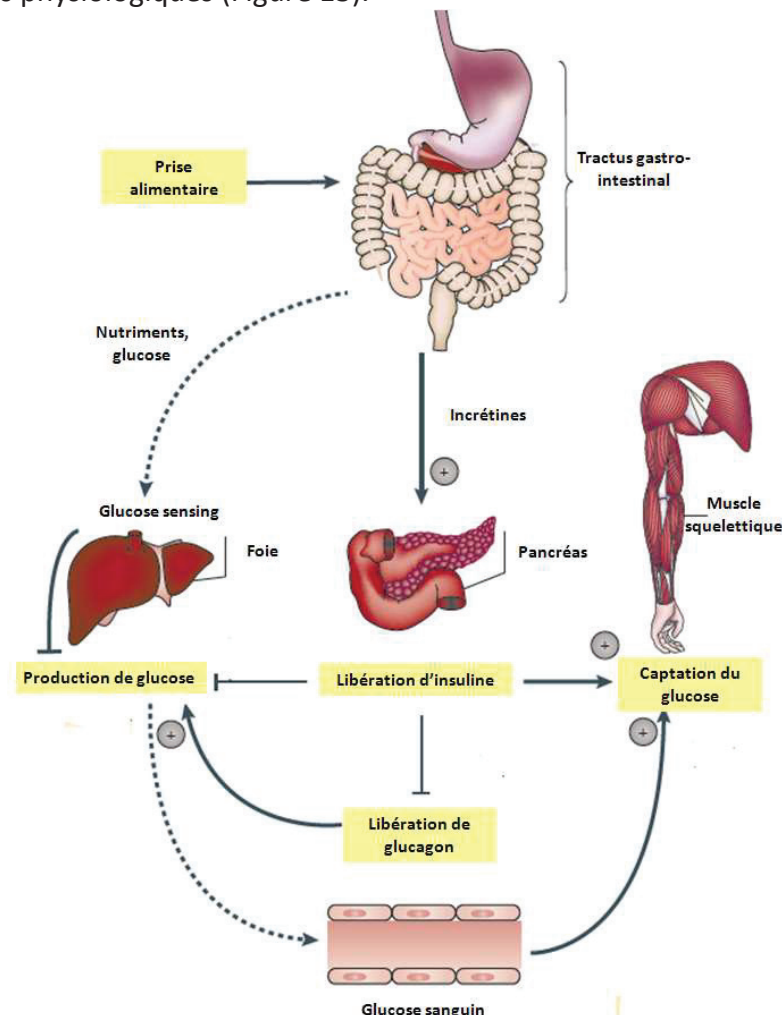


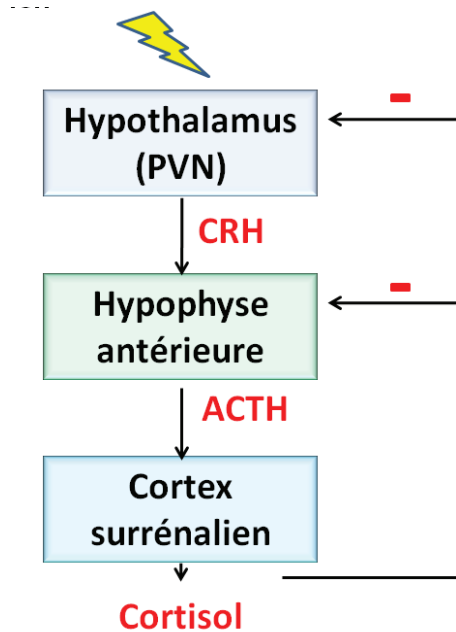
Figure 13 : Régulation périphérique du métabolisme glucidique.

Adapté d'après Grayson et collaborateurs<sup>58</sup>

Au niveau de l'intestin, l'arrivée de nutriments va déclencher la libération d'incrétines telles que le Glucagon-Like-Protein 1 (GLP-1) et le Glucose-dépendant insulino-tropic polypeptide (GIP)<sup>59</sup> (Figure 13). Leur effet majeur est de favoriser la tolérance au glucose et de stimuler la libération d'insuline, une des hormones majeure de la régulation du métabolisme glucidique. Cette dernière va favoriser l'utilisation et le stockage du glucose par les muscles squelettiques ainsi que le stockage de glucose par le tissu adipeux (lipogenèse) et le foie (glycogénogenèse) afin de ramener les concentrations de glucose sanguines à leur niveau de base. L'insuline va également inhiber la production hépatique de glucose. La sécrétion d'insuline est biphasique : la première phase intervient très rapidement après l'ingestion du repas pour stopper la production hépatique de glucose<sup>58</sup>. La seconde phase intervient 1 à 2h après le repas et stimule la captation du glucose par les tissus insulino-sensibles<sup>58</sup>. Le maintien de l'homéostasie après un repas dépend donc de la capacité des cellules bêta pancréatiques à libérer de l'insuline de manière aiguë (réponse aiguë de l'insuline ou réactivité des cellules bêta) et de manière soutenue ainsi que de la capacité de l'insuline à inhiber la production de glucose hépatique et à promouvoir la captation du glucose par les tissus périphériques (sensibilité à l'insuline). Une réduction de la sensibilité à l'insuline ou une résistance à l'insuline est déclarée quand de plus grandes concentrations d'insuline sont nécessaires pour réduire les concentrations de glucose après l'administration d'une quantité de glucose similaire. Enfin, la tolérance au glucose est définie comme la capacité générale du système à répondre correctement à une arrivée de glucose exogène. Le glucagon, une hormone produite par les cellules alpha du pancréas, a un effet opposé à l'insuline. Lors du jeûne ou en réponse à l'activité physique, il va favoriser l'utilisation des stocks de glucose disponibles (glycogène hépatique et musculaire) pour permettre une activité normale sans l'apport de glucose exogène.

D'autres hormones dites « contre-régulatrices » sont impliquées dans la régulation du métabolisme glucidique. Le cortisol, le produit final de l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien (HHS), fait partie de cette catégorie. L'axe HHS est un système neuroendocrinien impliqué dans les réponses au stress et dans la régulation de nombreuses fonctions physiologiques<sup>60</sup>. Lors d'un stress, l'activation de l'axe HHS a notamment pour but de mobiliser les réserves énergétiques afin de faciliter les adaptations physiques et cognitives nécessaires à la survie<sup>60</sup>. L'activation de l'axe HHS conduit à la libération de CRH par les noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus<sup>61</sup>. La CRH induit ensuite la libération d'ACTH par l'hypophyse. Enfin, la libération d'ACTH provoque la production de cortisol par le cortex surrénalien (Figure 14).





**Figure 14 : Régulation de l'axe HHS**

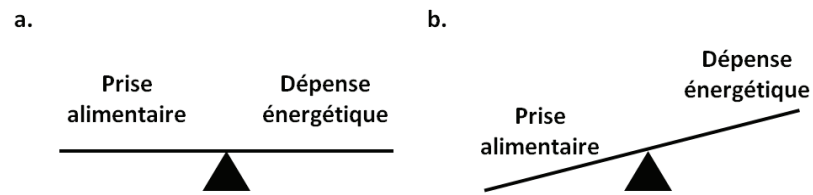
*PVN : noyaux paraventriculaires, CRH : corticolibérine, ACTH : adrénocorticotrophine*

Le cortisol peut réguler sa propre sécrétion en exerçant un rétrocontrôle au niveau hypothalamique et hypophysaire <sup>61</sup>. Le cortisol stimule la gluconéogenèse, la glycogénolyse, la lipolyse <sup>62</sup> et induit une insulino-résistance périphérique <sup>63</sup>. La sécrétion chronique des hormones du stress résulte en une hypersécrétion d'insuline <sup>64</sup> et peut avoir de lourdes conséquences métaboliques induisant l'apparition de pathologies telles qu'une hypertension artérielle, une intolérance au glucose et un diabète de type 2 <sup>64</sup>. La seconde hormone « contre régulatrice » majeure est l'hormone de croissance (GH). Cette hormone est sécrétée par l'hypophyse sous le contrôle positif et négatif de l'hypothalamus <sup>65</sup>. Une hypoglycémie provoquée par l'insuline <sup>65</sup> stimule la libération de GH alors que l'administration de glucose l'inhibe <sup>65</sup>. La GH stimule la production hépatique de glucose <sup>66</sup>, la lipolyse et diminue la captation du glucose <sup>67</sup>.

Les organes majeurs impliqués dans la régulation du métabolisme glucidique sont également sous le contrôle direct du système nerveux autonome. Le système nerveux sympathique stimule la production de glucagon par le pancréas, inhibe l'insuline et stimule la production de glucose hépatique <sup>68</sup>. Au contraire, le système nerveux parasympathique favorise la production d'insuline par le pancréas <sup>68</sup>. De plus, le tonus sympathique augmenterait la sensibilité des surrénales à l'ACTH <sup>69-70</sup>, intervenant ainsi dans la régulation des concentrations circulantes de cortisol.

## **b. Régulation du poids corporel**

Le poids est régulé via un système complexe coordonnant prise alimentaire et dépense énergétique. Il est classiquement admis que le maintien d'un poids stable est possible lorsque la prise énergétique équivaut aux dépenses (figure 15a). En revanche, si le contenu énergétique de la prise alimentaire est supérieur aux dépenses énergétiques, la balance énergétique (figure 15b) devient positive et le surplus de calories ingéré est stocké entraînant une prise de poids.

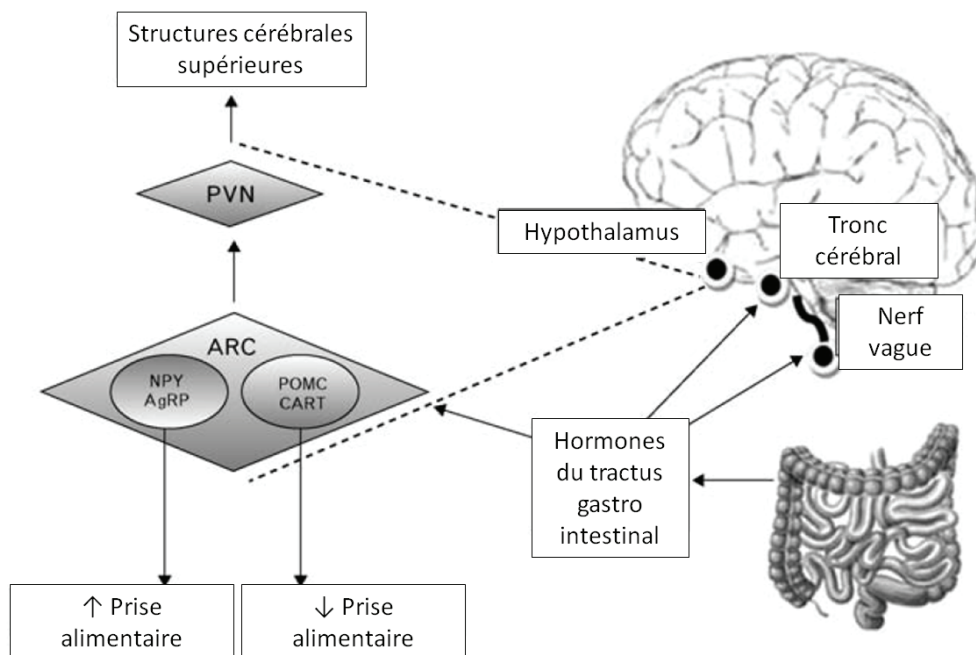


**Figure 15 : Représentation schématique d'une balance énergétique équilibrée (a.) et d'une balance énergétique positive (b.)**

Dans les paragraphes suivants seront présentés les mécanismes responsables de la régulation de la prise alimentaire et de la régulation de la dépense énergétique.

### *i. Régulation de la prise alimentaire*

Le cerveau intègre et interprète les signaux nerveux et hormonaux périphériques afin de produire une réponse adaptée. Ce système est centré autour de l'hypothalamus et du tronc cérébral qui sont étroitement inter-connectés (Figure 16). En particulier, deux groupes de neurones du noyau arqué (ARC) de l'hypothalamus ont un rôle majeur : les neurones orexigènes exprimant le neuropeptide Y (NPY) et l'« agouti related protein » (AgRP), et les neurones anorexigènes exprimant la « pro-opiomelanocortin » (POMC) et la « cocaine and amphetamine-regulated transcript » (CART) <sup>71</sup>. L'ARC est une zone accessible aux messagers circulants qui ne peuvent pas traverser la barrière hémato-encéphalique, tels que la leptine et l'insuline. Les changements de faim qui résultent de l'activité de ces neurones a un impact sur la prise alimentaire. De plus, l'ARC influence l'activité neuronale du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus qui a un rôle majeur dans la régulation de la balance énergétique <sup>72</sup>.



**Figure 16 : Régulation neuroendocrinienne de l'appétit**  
Adapté d'après Cegla et al <sup>71</sup>

Les inputs de ce système sont, d'une part, les signaux à court terme qui sont relatifs à l'ingestion d'aliments, une fonction majoritairement remplie par les hormones et signaux nerveux en provenance du tractus gastro-intestinal, et d'autre part, les signaux à long terme qui traduisent l'état des réserves énergétiques.

### **Signaux à court terme**

**Glucagon-like peptide 1 (GLP1).** Il est produit dans les cellules L de l'intestin distal<sup>73</sup>. A jeun, les niveaux plasmatiques de GLP1 sont bas et augmentent rapidement après le repas et ce, de manière proportionnelle à la quantité de calories ingérées<sup>74-75</sup>. Le GLP1 exerce son action via un récepteur couplé à une protéine G : GLP1-R situés dans les îlots pancréatiques, le tractus gastro intestinal<sup>76 77</sup>, le cerveau le cœur et les poumons<sup>78</sup>. Chez l'Homme, une injection intraveineuse aiguë de GLP1 diminue l'appétit et la prise calorique d'une manière dose-dépendante<sup>79</sup>.

**Peptide tyrosine-tyrosine (PYY).** Le PYY est libéré dans la circulation sanguine en réaction à la prise alimentaire par les cellules L de l'intestin distal de manière proportionnelle à la prise calorique<sup>80</sup>. Après un repas, les niveaux de PYY augmentent jusqu'à atteindre un maximum environ 1 à 2 h après l'initiation de la prise alimentaire avant de retourner à son niveau basal quelques heures plus tard<sup>80</sup>. Les niveaux de PYY commencent à augmenter dans les 15 premières minutes du repas, c'est-à-dire avant même que la nourriture n'atteigne l'intestin distal, suggérant qu'un mécanisme neuronal et/ou hormonal est impliqué dans la sécrétion du PYY<sup>81</sup>. Chez l'Homme, une perfusion intraveineuse de PYY 3-36 à des concentrations physiologiques réduisent la prise alimentaire 2h après la perfusion de 30% chez des volontaires de poids normal<sup>82</sup>. Le PYY retarde la vidange gastrique chez la souris<sup>83</sup>.

**Polypeptide pancréatique (PP).** Le PP est sécrété par les cellules PP des îlots de Langerhans du pancréas<sup>84</sup>. Sa concentration augmente après la prise alimentaire et reste élevée jusqu'à 6h après le repas<sup>85</sup>. Cette élévation a été rapportée proportionnelle à l'importance de la prise calorique<sup>86</sup>. Le PP entraîne une diminution de prise calorique chez l'Homme et la souris et ses effets persistent plus de 24 h après une perfusion unique<sup>87-89</sup>. Le PP se lie préférentiellement aux récepteurs Y4 et Y5<sup>90</sup>. Le récepteur Y4 est hautement exprimé dans le tronc cérébral et l'ARC<sup>91</sup>. Le PP circulant accèderait au système nerveux central par diffusion dans ces aires où la barrière hémato encéphalique (BHE) est incomplète<sup>92</sup>. La sécrétion de PP est sujette au contrôle vagal puisqu'une vagotomie inhibe sa sécrétion<sup>93</sup>.

**Ghréline.** L'acylation de la ghréline est nécessaire pour sa liaison à son récepteur et pour traverser la BHE<sup>94</sup>. La ghréline est le seul composé circulant connu pour augmenter la prise alimentaire. Le récepteur à la ghréline est le récepteur GHS-R ; il est principalement exprimé dans l'estomac et le noyau arqué<sup>95</sup>. Les concentrations de ghréline augmentent juste avant le repas puis diminuent rapidement à la fin de la prise alimentaire<sup>96</sup>. La ghréline stimule la faim et la prise alimentaire et favorise le stockage de graisse.<sup>97-100</sup> La sécrétion de ghréline est influencée par le système nerveux autonome puisqu'une stimulation électrique du système nerveux sympathique chez le rat entraîne une augmentation des concentrations de ghréline<sup>101</sup>.



**Cortisol.** En plus de son rôle dans le métabolisme glucidique, le cortisol a un rôle dans la prise alimentaire et la régulation du poids. Le cortisol est orexigène puisque son administration induit une augmentation de la prise alimentaire<sup>102</sup>. D'autre part, il stimule la lipolyse<sup>103</sup>.

## Régulation à long terme

**Insuline.** Les niveaux circulants d'insuline sont proportionnels à l'importance du tissu adipeux et sont impliqués dans la balance énergétique à long terme. L'insuline traverse la BHE d'une manière dose-dépendante via un récepteur saturable<sup>104</sup> et agit au niveau de l'ARC où les récepteurs à insuline sont fortement exprimés<sup>105</sup>. L'administration intracérébro-ventriculaire d'insuline supprime la prise alimentaire et la prise de poids de manière dose-dépendante chez les babouins et les rongeurs<sup>106-107</sup>.

**Leptine.** La leptine est sécrétée par les adipocytes à des niveaux circulants proportionnels à l'ampleur de la masse grasse<sup>108</sup>. La sécrétion de leptine est également influencée par le système nerveux autonome : elle est inhibée par le système nerveux sympathique<sup>109</sup>. Retarder un repas de 6.5 heures entraîne un décalage de 5 à 7h du décours de sécrétion de leptine mettant en évidence une influence majeure de l'heure des repas sur la sécrétion de la leptine<sup>110</sup>. Cependant, il n'y a pas de changement de leptine immédiatement après le repas<sup>111</sup>. La leptine traverse la BHE via un système saturable<sup>112</sup> et exerce son effet anorexigène via l'ARC. Dans l'ARC, les neurones NPY/AgRP et POMC/CART expriment les récepteurs à la leptine<sup>113</sup>. La leptine inhibe les neurones NPY/ AgRP et active les neurones POMC/CART<sup>114-115</sup> pour diminuer la prise alimentaire<sup>115</sup>. L'action de la leptine pourrait être modulée par les mécanismes inflammatoires puisque sa liaison avec la CRP diminuerait ses effets biologiques<sup>116</sup>.

**Cortisol.** Une concentration excessive de cortisol a été associée à une augmentation de l'adiposité viscérale, région particulièrement riche en récepteurs glucocorticoïdes<sup>117</sup>. Le cortisol a un effet sur le stockage dans le tissu adipeux via son effet sur le métabolisme lipidique : une augmentation des concentrations de cortisol à long terme et en présence d'insuline, inhibe la mise à disposition des lipides et favorise leur accumulation<sup>118</sup>.

Chez l'Homme, les facteurs environnementaux, cognitifs et émotionnels jouent un rôle important dans la prise alimentaire et peuvent, dans certains cas, conduire à un comportement alimentaire qui ne correspond pas aux besoins homéostatiques<sup>119</sup>. Ainsi, l'appétence des aliments, leur disponibilité, la taille des portions alimentaires, les coutumes sociales, le contexte culturel et la publicité peuvent influencer la prise alimentaire<sup>120</sup>. Le système hédonique met en jeu un large réseau de régions cérébrales dont l'amygdale, le striatum, l'insula et le cortex orbito-frontal<sup>121</sup>. Ces régions, impliquées dans le système de récompense et la prise de décision, jouent un rôle important dans les choix alimentaires<sup>121</sup>.

## *ii. Régulation de la dépense énergétique*

La dépense énergétique totale comprend trois éléments : le métabolisme de base, la thermogénèse liée aux repas et la dépense énergétique liée à l'activité physique <sup>122</sup>. Le métabolisme de base se mesure allongé, après une nuit de sommeil et à jeun. Il représente environ 60% de la dépense énergétique totale chez des personnes sédentaires. La thermogénèse liée au repas est la dépense énergétique liée à la digestion, l'absorption, la métabolisation et le stockage des aliments. Elle représente environ 10% de la dépense énergétique totale. Enfin, la dépense énergétique liée à l'activité physique regroupe la dépense énergétique liée aux activités volontaires et celle liée au fonctionnement des muscles posturaux pour le maintien des positions assises et debout, à la marche et d'autres activités non volontaires. Dans la majorité des cas, ce type de dépense énergétique est dû à l'activité non volontaire plutôt qu'à l'exercice physique. La dépense énergétique liée à l'activité physique est la composante la plus variable de la dépense énergétique totale et joue un rôle majeur dans le contrôle homéostatique du poids <sup>123</sup>.

Certaines hormones impliquées dans la régulation de l'appétit auraient une influence sur la dépense énergétique : la leptine et le PYY augmentent la dépense énergétique chez l'animal <sup>124-125</sup> alors que la ghréline la diminue <sup>97-100</sup>. Inversement, la dépense énergétique peut influencer la régulation des hormones de la régulation neuroendocrinienne de l'appétit. Une activité physique prolongée stimule la faim et augmente les signaux de satiété post-prandiaux via une action sur les peptides gastro-intestinaux <sup>126</sup>.

## **2. Pathologies du métabolisme énergétique**

Le diabète, l'obésité et le syndrome métabolique sont des maladies métaboliques dont la prévalence progresse à une vitesse alarmante.

On distingue deux types de diabète ; le diabète de type I et le diabète de type II. Le diabète de type I, ou diabète insulino-dépendant, est caractérisé par un défaut de sécrétion d'insuline. Dans 90% des cas, il s'agit d'une maladie auto-immune qui aboutit à la destruction totale des cellules  $\beta$  pancréatiques. Le diabète de type 2, qui est le type de diabète le plus courant, est caractérisé par une insulino-résistance et une sécrétion d'insuline inadéquate associées à une augmentation de la production de glucose <sup>127-128</sup>. La prévalence du diabète de type 2 varie en fonction de l'âge, de l'IMC, de l'ethnicité et du fond génétique <sup>129</sup>. Cette pathologie est un facteur de risque de maladies cardiovasculaires, d'obésité et d'apnées du sommeil <sup>130-131</sup>. Dans la phase précoce de la pathologie, la première phase de la réponse à l'insuline est détériorée, la capacité de l'insuline à inhiber la production de glucose hépatique est diminuée et la seconde phase de l'insuline est exacerbée en comparaison de volontaires sains <sup>58</sup>. La tolérance au glucose est maintenue au prix d'une plus grande libération d'insuline pour compenser l'insulino-résistance périphérique. Par la suite, les cellules bêta pancréatiques perdent la capacité à compenser l'insulino-résistance. Il en résulte un maintien chronique de hautes concentrations de glucose. Il est désormais bien connu que des facteurs tels qu'une mauvaise hygiène alimentaire, la sédentarité et les facteurs psychologiques (stress) et génétiques jouent un rôle important dans le développement d'un diabète de type 2 <sup>132</sup>.

L'obésité est caractérisée par un surplus d'adiposité. La prévalence de cette pathologie varie en fonction de la classe socio-économique, de l'ethnicité, de l'âge et du fond génétique. L'obésité est reconnue comme étant un facteur de risque de diabète, d'apnée du sommeil, de maladies cardiovasculaires et de syndrome métabolique <sup>133</sup>. On

distingue 2 types d'obésité : l'obésité gynoïde et l'obésité androïde. L'obésité gynoïde est caractérisée par une accumulation de graisses au niveau des hanches et des cuisses et l'obésité androïde par un excès de graisse au niveau du tronc et de l'abdomen où il est question d'adiposité viscérale. Ce deuxième type d'obésité est souvent associé à un risque plus élevé de syndrome métabolique qui est caractérisé par la conjonction de troubles d'origine glucidique, lipidique et vasculaire <sup>134</sup>. L'obésité est associée à une altération de la régulation neuroendocrinienne de l'appétit dont une hypoghrélinémie, une hyperleptinémie et une leptino-résistance <sup>135</sup>. Elle est également caractérisée par une inflammation de bas grade <sup>136</sup> qui pourrait être un des mécanismes par lesquels l'obésité favorise l'insulino-résistance <sup>137</sup> et donc le diabète d'une part, et la leptino-résistance d'autre part <sup>116</sup>. L'obésité est une pathologie dont les causes sont nombreuses et multifactorielles et comprennent une mauvaise hygiène alimentaire, la sédentarité, les facteurs psychologiques tels que le stress <sup>138</sup> et les facteurs génétiques.

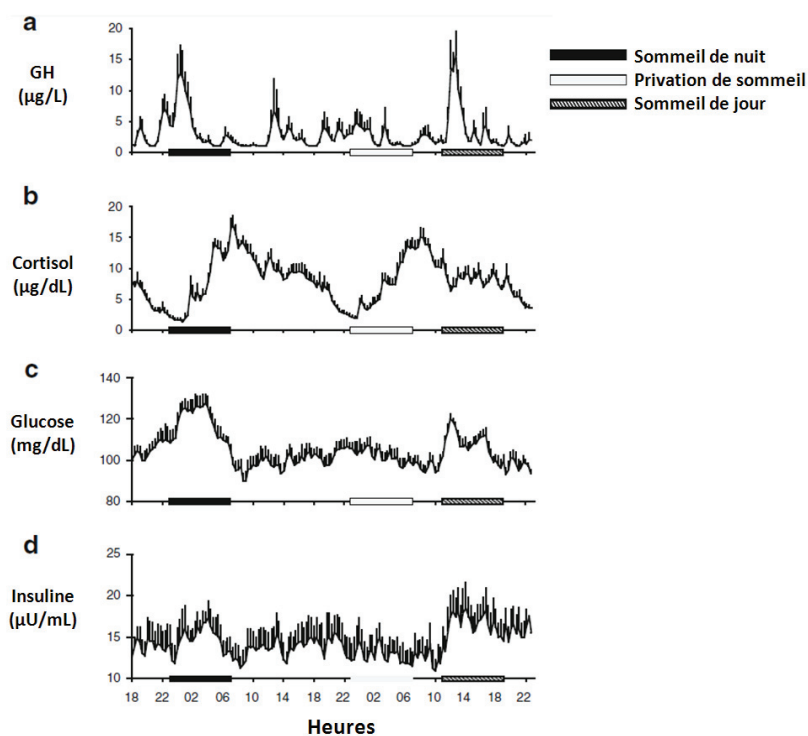
La flambée de la prévalence de ces maladies métaboliques <sup>6</sup> est devenue un problème majeur de santé publique. A l'échelle mondiale, le nombre de cas d'obésité a doublé depuis 1980 <sup>7</sup>. Le surpoids concerne aujourd'hui 1.4 milliards de personnes de 20 ans et plus, parmi lesquelles, près de 500 millions sont obèses <sup>7</sup>. En 2012, 32.3% des français de plus de 18 ans étaient en surpoids et 15% étaient obèses <sup>139</sup>. Le diabète quant à lui concerne 347 millions de personnes et l'organisation mondiale de la santé prévoit qu'en 2030, le diabète sera la septième cause de décès dans le monde <sup>8</sup>. En France, le diabète concerne plus de 2.3 millions de personnes soit 3.8% de la population <sup>140</sup>. Les facteurs de risque traditionnels d'obésité et de diabète tels qu'une mauvaise hygiène alimentaire ou le manque d'activité physique ne suffisent pas à expliquer la progression galopante de ces maladies métaboliques. Il est donc important d'identifier d'autres facteurs de risque pour pouvoir mettre en place de nouvelles stratégies de prévention et de nouvelles cibles thérapeutiques afin d'endiguer la progression de ces pathologies. Un faisceau de données épidémiologiques et expérimentales suggèrent qu'un sommeil court et/ou de mauvaise qualité constitue un facteur de risque d'obésité et de diabète de type 2. Nous nous attarderons sur ces preuves épidémiologiques et expérimentales après avoir décrit les effets du cycle veille-sommeil sur la régulation du métabolisme énergétique en conditions physiologiques.

### ***III. Effets du cycle veille-sommeil sur le métabolisme énergétique***

La régulation de l'homéostasie énergétique résulte de l'interaction entre le sommeil et la rythmicité circadienne ainsi que de l'influence des facteurs environnementaux comme les changements posturaux, le stress, la prise alimentaire et l'exercice physique. Diverses stratégies expérimentales ont été utilisées afin d'observer les effets de la rythmicité circadienne en l'absence de sommeil et les effets du sommeil à un moment où le sommeil n'est pas habituellement installé. Toutes ces études avaient en commun de faire intervenir des privations et des décalages de sommeil.

## 1. Sommeil et métabolisme glucidique

La figure 17 représente les profils de GH, de cortisol, de glucose et d'insuline obtenus au cours d'une période de 53 heures comprenant une période de sommeil nocturne de 8h suivi d'une période d'éveil de 28 heures et d'un sommeil de récupération en journée.



**Figure 17 : Profils moyens de GH (a.), cortisol (b.), glucose (c.) et d'insuline (d.) obtenus chez 8 jeunes hommes au cours d'une période de 53h comprenant une période de 8 h de sommeil nocturne (barres noires) suivies par une période d'éveil de 28h incluant une privation totale de sommeil (barres blanches) et 8h de sommeil de récupération (barres grises).**

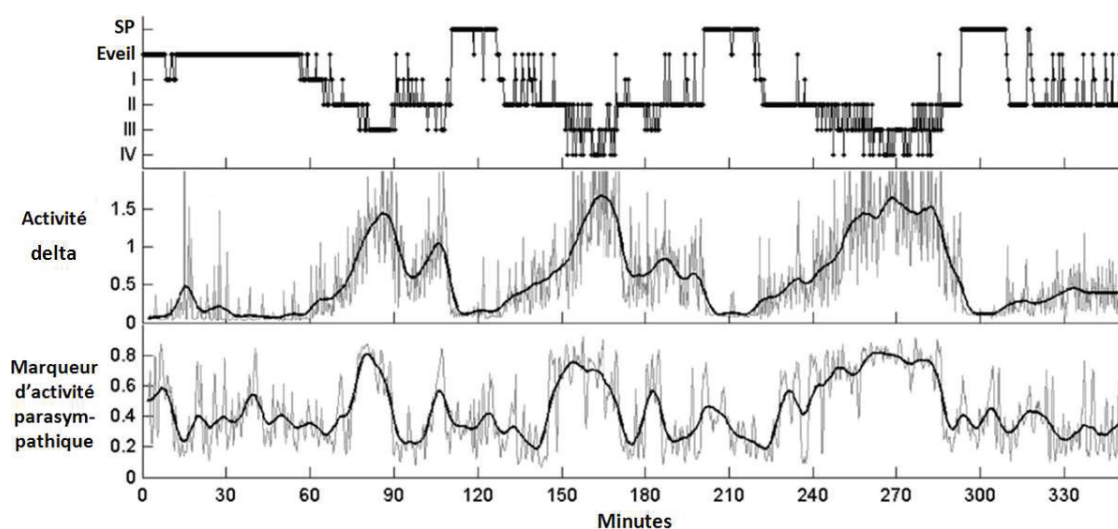
Les prélèvements sanguins ont été effectués toutes les 20 minutes et l'apport calorique consistait en une perfusion constante de glucose. Adapté d'après <sup>141</sup>.

Le sommeil, qu'il soit diurne ou nocturne, est associé à une augmentation des concentrations de GH alors que l'éveil est associé à de faibles concentrations de GH <sup>141</sup> (figure 17a). Chez l'homme jeune, le pic majeur de GH apparaît peu après l'endormissement de manière concomitante à la première phase de sommeil lent profond (SLP) et représente environ 70% de la production quotidienne de GH <sup>142</sup>. Une relation dose réponse a été mise en évidence entre la puissance dans la bande de fréquence delta et la quantité de GH <sup>143</sup>. Ces résultats indiquent que la sécrétion de GH est majoritairement sous la dépendance de l'homéostasie veille-sommeil.

Les concentrations sanguines de cortisol sont maximales le matin (figure 17b), décroissent progressivement au cours de la journée pour atteindre des valeurs minimales le soir pendant une période prolongée nommée période quiescente. Enfin, en seconde partie de nuit, les concentrations augmentent à nouveau <sup>61</sup>. Ce profil de sécrétion n'est que très peu affecté par l'absence de sommeil <sup>141</sup>. Le profil d'évolution nycthéméral de cortisol est donc majoritairement sous contrôle circadien. Cependant, les transitions éveil-sommeil et

sommeil-éveil sont respectivement associées à une inhibition et à une stimulation du cortisol<sup>143-144</sup>. En conséquence, l'amplitude du rythme sur 24h de cortisol est légèrement diminuée lors d'un éveil prolongé.

Un sommeil de nuit ou en journée est associé à une augmentation des concentrations de glucose reflétant une diminution de la tolérance au glucose<sup>141</sup> (figure 17c). L'augmentation de glucose est suivie d'une augmentation des concentrations d'insuline avec un maximum atteint en milieu de nuit. Une élévation de glucose et d'insuline est également observée lors d'un sommeil diurne indiquant l'implication d'un processus circadien. Dans cette étude, les repas ont été remplacés par une perfusion constante de glucose. D'autres études ont utilisé une nutrition entérale continue et ont obtenu des résultats similaires<sup>145-146</sup>. Dans ces conditions expérimentales, la cause majeure de l'augmentation des concentrations de glucose est la diminution de l'utilisation du glucose. En début de nuit, le cerveau et les tissus périphériques utilisent moins de glucose. Le sommeil lent profond, qui est particulièrement présent en début de nuit, est associé à une diminution de 30 à 40% de l'utilisation du glucose par le cerveau en comparaison de l'éveil ou du sommeil paradoxal<sup>147</sup>. Une étude PET a également rapporté une diminution du métabolisme glucidique cérébral en sommeil lent en comparaison de l'éveil<sup>148</sup>. D'autre part, la diminution du tonus musculaire et l'effet hyperglycémiant du pic de GH associé à la première phase de sommeil lent expliquerait la diminution de l'utilisation du glucose en périphérie pendant la première phase de sommeil lent<sup>67</sup>. Plus tardivement dans la nuit, les niveaux de glucose diminuent jusqu'à atteindre les valeurs matinales, reflétant une amélioration de la tolérance au glucose. Cette augmentation progressive de l'utilisation du glucose peut être expliquée par le remplacement du sommeil lent profond par le sommeil paradoxal, plus présent en fin de nuit. Il pourrait également y avoir une augmentation de la sensibilité à l'insuline par un effet retard des concentrations particulièrement basses de cortisol en fin de soirée et début de nuit<sup>149</sup>.



**Figure 18 : Relation entre balance sympathovagale cardiaque et sommeil.**

*Adapté d'après Jurysta et al<sup>150</sup>*

Les modifications de l'activité du système nerveux autonome en fonction des stades de sommeil pourraient constituer un mécanisme permettant de faire face aux variations

d'utilisation de glucose au cours de la nuit. Deux études ont en effet montré que la balance sympathovagale cardiaque, un indicateur de l'activité autonome, présentait des profils d'évolution différents en fonction des stades de sommeil. Ainsi, l'index HF (marqueur de l'activité parasympathique) évolue de manière parallèle à l'activité delta et est maximale pendant le sommeil lent profond (figure 18). Au contraire, l'index LF (marqueur de l'activité sympathique) évolue en opposition de l'index HF et est maximal pendant les phases de sommeil paradoxal<sup>150</sup>. Ce phénomène a été confirmé par une autre étude menée par Otzenberg et collaborateur en utilisant une autre technique et ont rapporté une diminution de la balance sympathovagale cardiaque en stade 2 et sommeil lent profond en comparaison du sommeil paradoxal et de l'éveil<sup>151</sup>. Par son action stimulatrice sur la sécrétion d'insuline, l'activité parasympathique, dominante en début de nuit, pourrait constituer un mécanisme permettant de faire face à la diminution de l'utilisation de glucose associée à la première phase de sommeil. A l'inverse, l'activité sympathique, dominante de fin de nuit, pourrait limiter la sécrétion d'insuline, permettant ainsi de maintenir des taux de glucose stables alors que l'utilisation du glucose et la sensibilité à l'insuline sont augmentées en fin de nuit.

En conclusion, les concentrations de glucose seraient régulées à la fois de manière circadienne et par l'homéostasie veille-sommeil et ces phénomènes pourraient être partiellement médiés par les variations de cortisol, de GH et de balance sympathovagale.

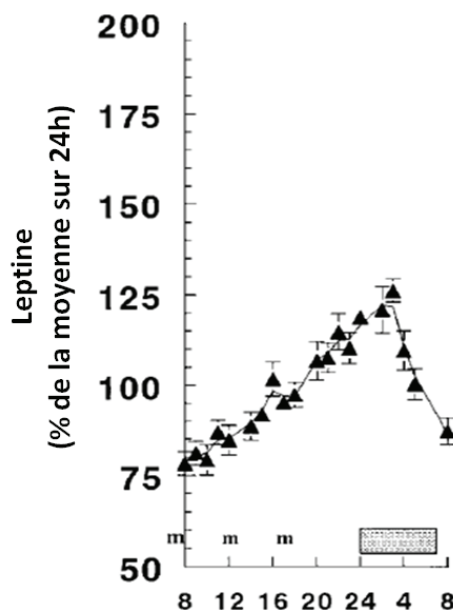
## **2. Sommeil et régulation de la balance énergétique**

### **a. Sommeil et prise alimentaire**

La prise alimentaire et le sommeil sont mutuellement exclusifs : ils demandent tous deux du temps et surviennent de manière cyclique. Alors que tout le monde a déjà expérimenté la somnolence qui survient après un gros repas, l'étude de l'association entre sommeil et prise alimentaire n'a débuté que dans les années 1970. Chez le rongeur, une restriction alimentaire ou la privation de nourriture conduit à une diminution du temps de sommeil<sup>152</sup> et inversement, une privation totale de sommeil entraîne une hyperphagie marquée<sup>153</sup>.

Le sommeil module la sécrétion sur 24h de deux hormones clé de la régulation de l'appétit : la leptine et la ghréline<sup>154-155</sup>. Chez l'Homme, dans des conditions de prise alimentaire normale, les profils de leptine sont caractérisés par une augmentation des concentrations au cours de la journée avec un maximum atteint pendant la période nocturne<sup>110</sup> et un nadir en fin de matinée (Figure 19). L'augmentation progressive des concentrations de leptine au cours de la journée reflète essentiellement l'impact des prises alimentaires.



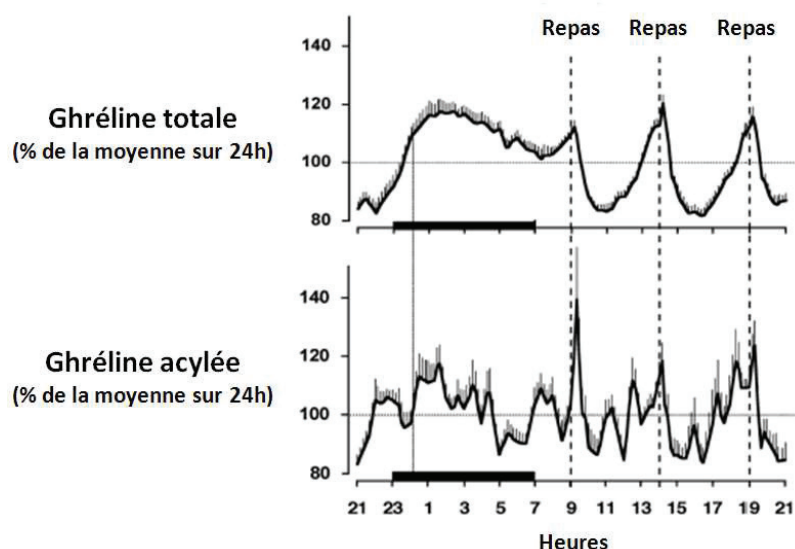


**Figure 19 : profils de leptine obtenus sur 24h chez des volontaires sains.**

*La barre représente le temps passé au lit. m : repas. Adapté d'après Schoeller et al<sup>110</sup>*

Simon et al<sup>156</sup> ont étudié le rythme de leptine lors d'un cycle de 24h comprenant une nuit de 8h et lors d'un cycle de 24h avec un sommeil décalé de 8h par rapport à la première condition. L'apport alimentaire était contrôlé et consistait en une nutrition entérale continue. Dans la condition de sommeil décalé, les concentrations de leptine augmentent tout de même pour atteindre un maximum pendant la nuit de privation de sommeil mais également pendant le sommeil en journée. Ce travail démontre que les concentrations de leptine sont influencées à la fois par le système circadien et par l'homéostasie veille-sommeil<sup>156</sup>. L'effet stimulant du sommeil sur les concentrations de leptine a également été démontré par une étude ayant mis en évidence une diminution de l'amplitude du rythme de leptine au cours d'une privation de sommeil totale<sup>157</sup>. La diminution de balance sympathovagale associée au sommeil lent pourrait être un des mécanismes impliqués puisqu'une diminution de l'activité sympathique inhibe la leptine<sup>158</sup>. L'augmentation de leptine pendant le sommeil nocturne, pourrait faciliter le maintien prolongé du jeûne. La relation entre sommeil et leptine s'avère être bidirectionnelle : l'administration systémique de leptine chez des rats augmente le temps passé en sommeil lent profond et diminue le temps passé en sommeil paradoxal<sup>159</sup> et les souris ob/ob déficientes en leptine présentent une altération de l'architecture du sommeil ainsi que des difficultés à consolider le sommeil<sup>160</sup>.

Bien que l'acylation de la ghréline soit essentielle pour l'effet orexigène de la ghréline<sup>99-100</sup>, l'étude de la physiologie de la ghréline s'est majoritairement basée sur la mesure des concentrations de ghréline totale qui reflète plutôt les concentrations de ghréline non acylée. Chez l'Homme, les concentrations de ghréline diminuent après une prise alimentaire et augmentent avant l'initiation du repas suivant, en parallèle à l'augmentation de faim<sup>161-162</sup>.



**Figure 20 : Profils moyens de ghréline totale et acylée obtenus chez des volontaires sains. Des repas standardisés ont été servis aux volontaires à 9h, 14h et 19h.**

Les barres noires représentent le temps passé au lit. Adapté de Spiegel et al<sup>163</sup>.

Le profil de ghréline plasmatique est caractérisé par une élévation nocturne suivie d'un déclin au cours de la matinée<sup>96</sup>. Toutes les études<sup>163-164</sup> ayant caractérisé le profil nocturne de la ghréline acylée, en plus de la ghréline totale, sauf une<sup>165</sup>, ont démontré une augmentation concomitante de la ghréline acylée (Figure 20). A l'heure actuelle, le rôle de l'augmentation de ghréline nocturne reste inconnu. Elle pourrait contribuer à la diminution de la dépense énergétique associée au sommeil. Seulement deux études ont évalué de manière directe l'effet du sommeil sur la sécrétion nocturne de ghréline : dans l'une, la privation de sommeil inhibait la ghréline totale<sup>166</sup> et dans l'autre, la privation de sommeil inhibait la ghréline totale en début de nuit et la stimulait en seconde partie de nuit<sup>167</sup>. Cependant, une influence inhibitrice de la privation de sommeil sur les concentrations de ghréline ne serait pas cohérente avec l'hyperphagie associée au maintien de l'éveil observée chez l'animal<sup>168-170</sup>. Une étude récente suggère plutôt un effet inhibiteur du sommeil sur les niveaux de ghréline<sup>163</sup>. En effet, l'augmentation de ghréline en début de nuit refléterait un rebond de ghréline en prévision d'un repas supplémentaire. Or dans ce cas, il n'y a pas d'apparition d'un quatrième repas mais du sommeil qui inhibe ce rebond jusqu'au réveil. Les auteurs ont également rapporté une diminution du ratio ghréline acylée/totale pendant le sommeil suggérant que l'activité de la ghréline-O-acyl transférase pourrait être diminuée, ce qui serait cohérent avec une diminution du signal orexigène. Ces résultats suggèrent un effet inhibiteur du sommeil sur la ghréline qui est en accord avec l'association entre sommeil et jeûne, entre éveil et prise alimentaire, et cohérent avec le fait qu'une augmentation de l'activité vagale inhibe la ghréline<sup>158</sup>. En plus de ses effets orexigènes, la ghréline pourrait avoir un effet stimulant sur la sécrétion de GH<sup>97</sup> mais une corrélation entre les concentrations de ghréline et de GH n'a été rapportée que dans 3 études<sup>171-173</sup> sur les 7 publiées (plus<sup>165,174-176</sup>). Un grand nombre d'études suggèrent que la ghréline agirait sur la GH via une stimulation de la GHRH<sup>177-178</sup> ; il devrait donc y avoir une interaction positive entre l'activité ghrélinergique et le sommeil, notamment le sommeil lent profond. Cependant, comme mentionné plus haut, les interactions entre sommeil et ghréline sont encore flous et devraient faire l'objet d'un plus grand nombre d'études.



En ce qui concerne le PYY, très peu de données sont disponibles. Des données préliminaires obtenues chez l'Homme indiquent que la ghréline et le PYY évoluent en opposition de phase <sup>179</sup>.

## **b. Sommeil et dépense énergétique**

Alors qu'il est bien établi que la dépense énergétique est diminuée pendant le sommeil <sup>180-183</sup>, un nombre relativement restreint d'étude ont évalué l'effet d'une restriction de sommeil sur la dépense énergétique en journée ou sur 24h. Lors d'une privation de sommeil totale, la dépense énergétique postprandiale et au repos étaient diminuées le matin de respectivement de 5 et 20% en comparaison de la condition contrôle <sup>167</sup>. La dépense énergétique évaluée sur 24h en chambre calorimétrique lors d'une privation totale de sommeil était augmentée de 7% ( $\approx 134$  kJ) en comparaison de la condition contrôle de 8h au lit. Les auteurs ont également rapporté que la dépense énergétique sur 24h lors de la journée suivant la privation de sommeil comprenant 8h de sommeil de récupération était diminuée de 5% ( $\approx 96$  kJ) en comparaison de la condition contrôle <sup>182</sup>. Ces résultats suggèrent que des mécanismes compensatoires se mettent en place après privation de sommeil pour limiter le coût de l'augmentation de la période d'éveil.

L'ensemble de ces données suggère qu'un sommeil perturbé ou de courte durée pourrait avoir un impact sur la régulation du métabolisme énergétique. Les prochains paragraphes présentent les résultats des études épidémiologiques et expérimentales suggérant qu'un manque de sommeil est un facteur de risque d'obésité et de diabète.

# ***IV. Manque de sommeil et risque de maladies métaboliques***

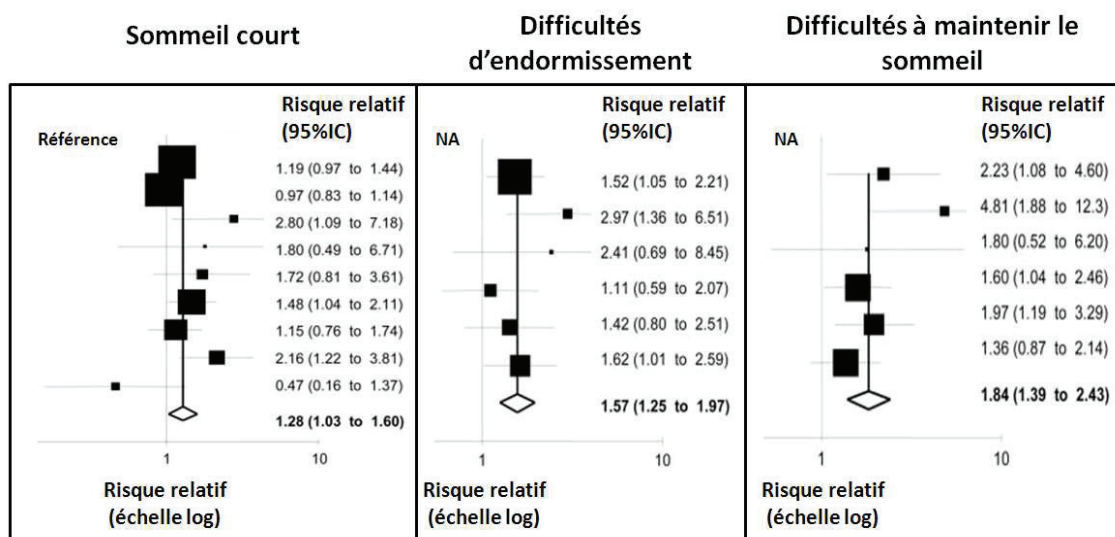
## **1. Données épidémiologiques**

### **a. Manque de sommeil et risque de diabète**

Un grand nombre d'études transversales ont mis en évidence une association entre un sommeil court (inférieur à 5 ou 6 heures par nuit chez l'adulte) et/ou un sommeil de mauvaise qualité et une augmentation de la prévalence du diabète de type 2 ou une diminution de la tolérance au glucose <sup>10</sup> après contrôle pour l'âge, l'IMC et un grand nombre d'autres facteurs confondants. La sévérité du diabète de type 1 semble également être affecté par la durée du sommeil puisque Borel et al <sup>184</sup> ont rapporté qu'une durée de sommeil  $< 6.5$ h était associée à un moins bon contrôle glycémique. Un certain nombre d'études ont également rapporté une association entre un sommeil long (supérieur à 8 ou 9h par nuit) et la prévalence du diabète <sup>9</sup>. Les études transversales consistent à étudier les caractéristiques d'un échantillon à un instant  $t$ ; ce type d'étude ne permet pas de déterminer si le diabète influence le sommeil ou l'inverse. En revanche, au cours d'études longitudinales, les caractéristiques du sommeil sont évaluées à un temps de référence et l'incidence du diabète est mesurée au cours d'un suivi de plusieurs années. Onze études longitudinales <sup>185-195</sup> ont évalué le lien entre durée de sommeil et diabète. Parmi elles, huit études <sup>186,188-190,192-195</sup> ont mis en évidence qu'une durée de sommeil inférieure à 5-6 heures par nuit prédisait le développement d'un diabète quelques années plus tard. Cinq <sup>185,188-</sup>

<sup>190,195</sup> études ont également démontré une augmentation du risque de diabète pour les longues durées de sommeil. Enfin, 8 études <sup>187-188,191,193,196-198</sup> ont évalué le lien entre diabète et qualité de sommeil et parmi elles, 7 <sup>188,191-193,196-198</sup> ont mis en évidence une augmentation du risque de diabète chez des personnes rapportant avoir des difficultés à s'endormir, à maintenir le sommeil ou l'altération d'autres index de qualité du sommeil.

Une méta-analyse de Cappuccio et collaborateurs <sup>199</sup> a regroupé les données de 11 études longitudinales comprenant un suivi sur une période supérieure à 3 ans et a conclu que la durée et la qualité du sommeil permettent de prédire le risque de diabète de type II (figure 21). Le risque relatif (RR) groupé était de 1.28 (95%IC, 1.03-1.60, p=0.024) pour une courte durée de sommeil (<5-6h / nuit), 1.48 (95%IC, 1.13-1.96, p=0.005) pour un sommeil de longue durée (>8-9h/nuit), 1.57 (IC 95%, 1.25-1.97, p<0.0001) pour les difficultés d'endormissement et de 1.84 (95%IC, 1.39-2.43, p<0.0001) pour les difficultés à maintenir le sommeil. Un effet du genre sur les effets d'un sommeil court a également été mis en évidence : le risque relatif était de 2.07 (IC 95%, 1.16-3.72) pour les hommes et de 1.07 (IC 95%, 0.90-1.28) pour les femmes.



**Figure 21 : Risques relatifs de diabète pour un sommeil court, des difficultés d'endormissement et des difficultés à maintenir le sommeil**

IC : intervalle de confiance. D'après Cappuccio et al <sup>199</sup>

Le SAOS serait également un facteur de risque de diabète ainsi qu'une comorbidité importante <sup>131</sup>. Il est particulièrement présent chez les individus ayant un diabète de type II, avec une prévalence allant de 58 à 86 % <sup>131,200</sup>, et dans le diabète de type 1 <sup>184</sup>. Plusieurs études ont mis en évidence une association entre la présence d'un SAOS sévère et l'intolérance au glucose chez des individus non-diabétiques et ce, après avoir contrôlé pour l'adiposité d'autres facteurs confondants <sup>201-204</sup>. Enfin, deux études ont évalué l'association entre SAOS et diabète chez des patients diabétiques et ont rapporté une diminution du contrôle glycémique avec l'augmentation de la sévérité du SAOS, après avoir contrôlé pour une multitude de facteurs confondants <sup>200,205</sup>.

En conclusion, les études épidémiologiques mettent en évidence une association entre la durée de sommeil et l'incidence du diabète avec une relation plus forte entre courte durée de sommeil et diabète chez les hommes que chez les femmes ainsi qu'une

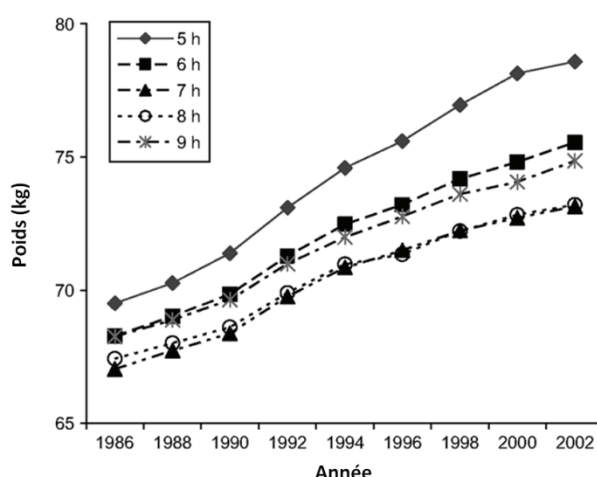
augmentation du risque de diabète ou un mauvais contrôle glycémique chez les personnes présentant une mauvaise qualité de sommeil ou un SAOS.

## b. Sommeil altéré et risque d'obésité

Un grand nombre d'études transversales et longitudinales ont mis en évidence un lien indépendant entre un sommeil de courte durée (<6h par nuit chez les adultes) et le risque d'obésité<sup>9,206-207</sup>.

Deux méta-analyses incluant les données de plus de 600 000 adultes et de 30 000 enfants ont quantifié le lien entre sommeil court et risque d'obésité. Dans la première étude, le rapport de cote groupé reliant un sommeil de courte de durée à l'obésité était de 1.89 (95%CI, 1.46-2.43 ;  $p<0.0001$ ) chez les enfants et de 1.55 (95% CI, 1.43-1.68 ;  $p<0.0001$ ) chez les adultes<sup>208</sup>. La seconde étude a rapporté un rapport de cote groupé de 1.58 (95% CI, 1.26-1.98) chez les enfants ayant une courte durée de sommeil et de 1.92 (95% CI, 1.15-3.2) chez les enfants ayant la plus courte durée de sommeil suggérant une relation dose réponse entre la durée de sommeil et le risque d'obésité<sup>209</sup>.

Sur les 38 études longitudinales ayant évalué l'effet d'un sommeil de courte durée sur le risque d'obésité chez l'enfant et l'adulte<sup>210-247</sup>, 30 ont rapporté qu'un sommeil court était associé à une augmentation du risque de prendre du poids, de développer une obésité ou d'augmenter la masse grasse quelques années plus tard (sauf<sup>213,216,221,225,228,230,233,242</sup>). La figure 22 illustre les résultats d'une de ces études<sup>237</sup>. Le poids et la durée de sommeil de plus 68 000 femmes ont été suivis sur une période de 16 ans. Les femmes dormant moins de 5h ont pris 1.14kg (IC95% : 0.49-1.79) de plus en 16 ans que celles dormant 7h<sup>237</sup> et le risque relatif d'une prise de poids de 15 kg était de 1.32 (IC95% 1.19-1.47) pour une durée de sommeil de 5h<sup>237</sup>.



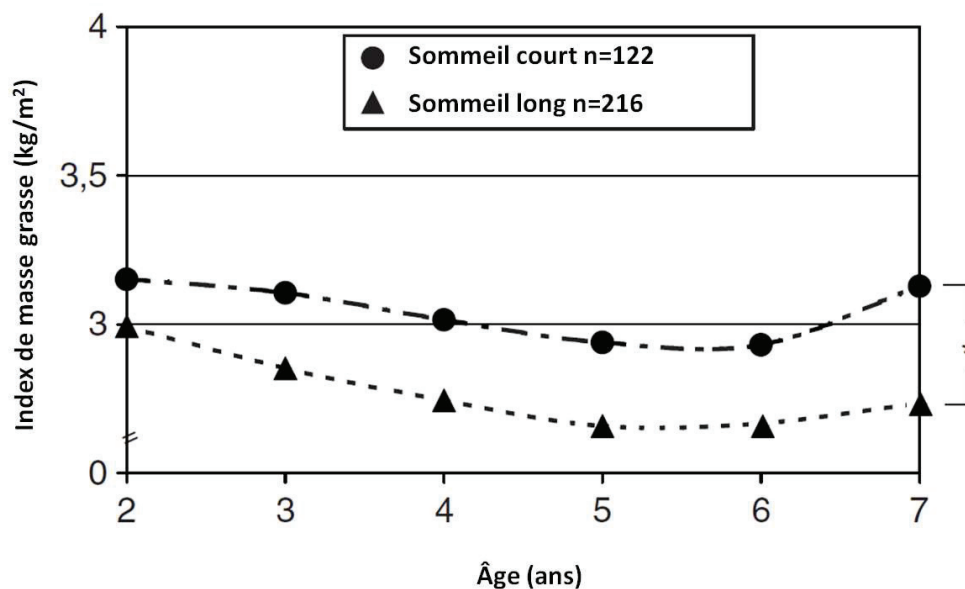
**Figure 22 : Poids moyen, ajusté par rapport à l'âge, mesuré dans la cohorte de la « Nurses' Health Study » de 1986 à 2002 en fonction de la durée habituelle de sommeil en 1986.**

Adapté de Patel et al<sup>237</sup>

D'autre part, 3 études ont étudié l'effet de la durée de sommeil en baseline sur le succès d'un régime hypocalorique associé ou non à une augmentation de l'activité physique<sup>248-250</sup> et deux ont rapporté qu'une courte durée de sommeil diminuait l'efficacité du régime<sup>248,250</sup>.

Le lien entre sommeil court et risque d'obésité est particulièrement clair chez l'enfant puisque sur les 18 études publiées<sup>211-212,214,216-217,220,225,227,230,232,234,238-241,243-245</sup> seulement trois rapportent un résultat négatif<sup>216,225,230</sup>. Les deux études longitudinales pédiatriques

ayant mesuré objectivement le sommeil ainsi que le poids et la composition corporelle ont démontré que l'augmentation du poids chez l'enfant était le résultat d'une augmentation de la masse grasse <sup>217,220</sup>. Dans l'étude de Diethelm et al <sup>220</sup>, l'évolution de l'index de masse grasse entre l'âge de 2 et 7 ans chez des enfants ayant un sommeil court était différente de celle observée chez des enfants ayant un sommeil long <sup>220</sup> (figure 23). Dans cette étude, le risque relatif d'avoir un excès d'adiposité à l'âge de 7 ans était de 2.4 (IC95% : 1.3-4.6) pour les petits dormeurs <sup>220</sup>.



**Figure 23 : Evolution de l'index de masse grasse de 2 à 7 ans chez des enfants ayant un sommeil court ou un sommeil long**

*Adapté de Diethelm et al <sup>220</sup>*

Une relation en U n'a été rapportée que par quelques études longitudinales chez l'adulte <sup>218,223,229,231,235,246</sup> ; la relation entre sommeil long et obésité est donc conflictuelle chez l'adulte, elle est inexistante chez l'enfant.

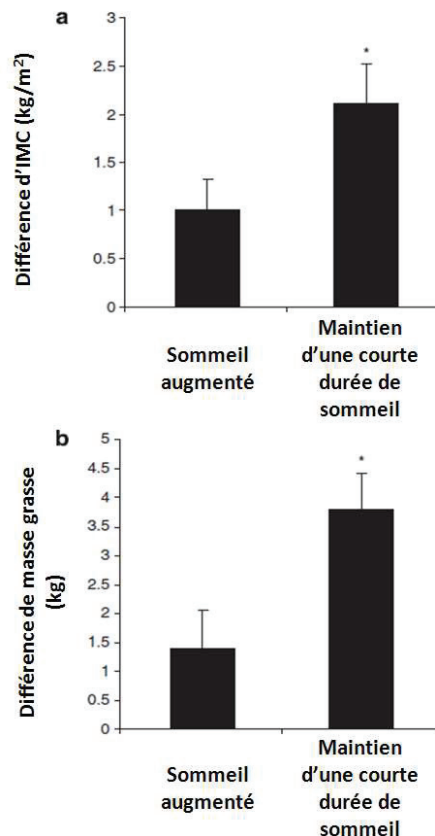
En résumé, l'association entre sommeil court et risque d'obésité est particulièrement nette au sein des populations pédiatriques. Une explication serait que les mécanismes physiologiques et comportementaux responsables de cette association sont plus importants à un jeune âge. Il est également possible que le poids ne soit pas pris de façon linéaire au cours de la période de sommeil court. En conséquence, pour que le sommeil prédise les changements physiologiques ou comportementaux, la période d'étude longitudinale devrait commencer avant ou au moment de la transition vers une période de sommeil court pour chaque participant, ce qui serait moins le cas chez l'adulte.

Une étude longitudinale <sup>224</sup> a rapporté une relation bidirectionnelle entre sommeil court et obésité ; non seulement un sommeil court prédisait une prise de poids quelques années plus tard, mais le poids ou l'obésité prédisait une réduction du temps de sommeil. Ces résultats suggèrent l'existence d'un cercle vicieux où un sommeil court pourrait promouvoir la prise de poids et l'excès d'adiposité qui pourraient à leur tour induire des perturbations du sommeil, dont l'apparition d'un SAOS, et une réduction du temps de sommeil. Par ailleurs, une étude a montré qu'un régime hypocalorique <sup>251</sup> entraînait une augmentation du temps de sommeil chez des petits dormeurs habituels (<7h) et des dormeurs moyens (>7h et <9h).

suggérant que le cercle vicieux pourrait être brisé. Ce phénomène est également observé pour d'autres comportements connus pour favoriser la prise de poids tels que la sédentarité et une mauvaise hygiène alimentaire : les deux sont renforcés par la prise de poids <sup>252</sup>. D'autres études longitudinales sont nécessaires pour déterminer si un sommeil court chez la personne obèse est le résultat d'une diminution du temps passé au lit ou de la présence de pathologies du sommeil. En effet, les sujets avec SAOS semblent plus enclins à prendre du poids que ceux sans SAOS avec un poids similaire <sup>253-254</sup>.

Des critiques ont été émises sur le lien entre manque de sommeil et risque d'obésité en mettant en avant la faiblesse de l'association <sup>255</sup>. Cependant, cette dernière pourrait être la conséquence, au moins en partie, d'erreurs de mesure puisque le temps de sommeil et le poids ont été obtenus à l'aide de questionnaires et non de mesures objectives dans la quasi totalité des études <sup>256</sup>. En accord avec cette hypothèse, 4 études ayant mesuré objectivement le sommeil ont rapporté une plus forte association transversale entre sommeil court et obésité que d'autres études ayant évalué la durée sommeil par questionnaire <sup>257-260</sup>. L'intérêt clinique de ces résultats épidémiologiques a également été remis en question étant donné que la prise de poids imputable à une courte durée de sommeil ne serait que de 2kg par an <sup>255</sup>. Néanmoins, même de faibles variations de poids peuvent avoir des conséquences importantes puisqu'il a été démontré qu'une telle augmentation de poids était impliquée dans les altérations métaboliques à long terme liées à l'adiposité, le diabète, les maladies cardiovasculaires et le cancer <sup>261-264</sup>.

Il reste à déterminer si des stratégies visant à optimiser la durée du sommeil pourraient avoir des effets bénéfiques sur le poids. Des éléments en faveur de cette hypothèse ont été apportés par Chaput et collaborateurs <sup>265</sup> qui ont mesuré l'IMC et la composition corporelle de petits dormeurs ayant soit maintenu leurs habitudes pendant un suivi de 6 ans, soit augmenté leur temps de sommeil et atteint la durée recommandée (~8h). Les petits dormeurs n'ayant rien changé à leurs habitudes présentaient une plus grande augmentation d'IMC et de masse grasse que les petits dormeurs ayant augmenté leur temps de sommeil (figure 24).



**Figure 24 : Différences moyennes d'IMC et de masse grasse observées dans un groupe de petit dormeurs habituels ayant soit augmenté, soit maintenu leur durée de sommeil pendant 6 ans.**

IMC : indice de masse corporel, \* :  $p < 0.05$ . D'après Chaput et al<sup>265</sup>

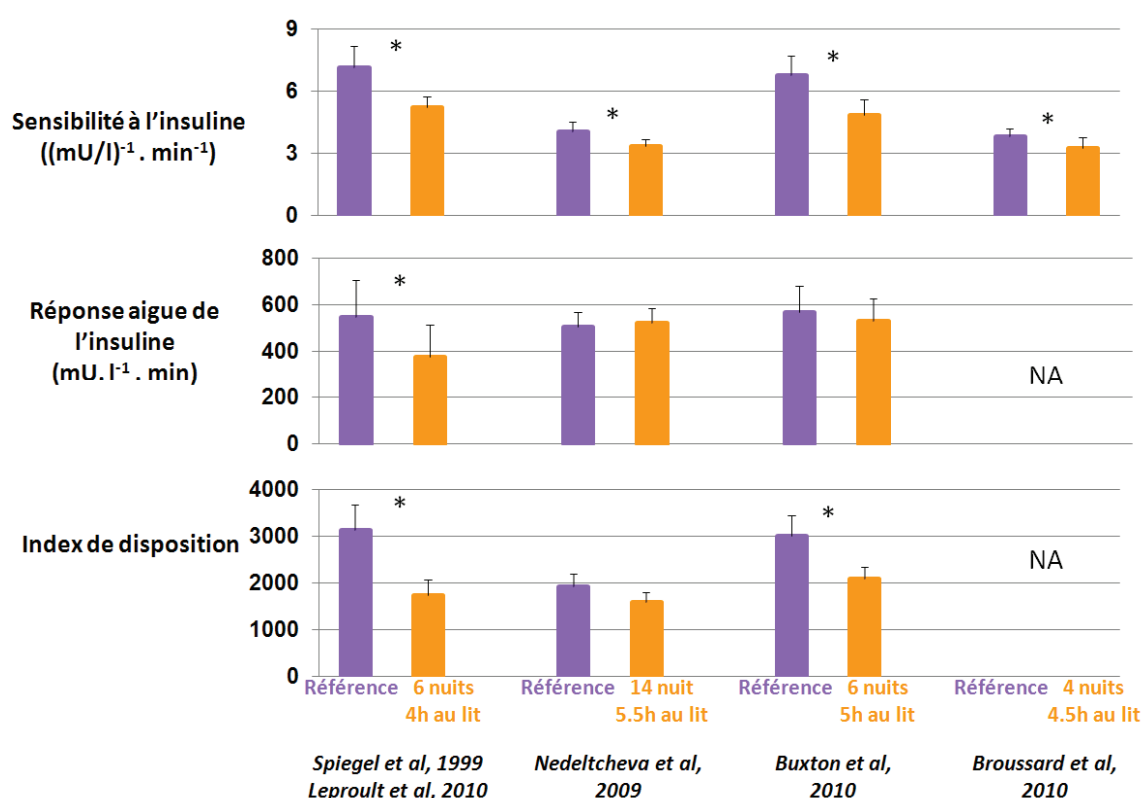
## 2. Données expérimentales

### a. Effet d'une restriction de sommeil sur le métabolisme glucidique

Dans la première étude ayant évalué l'effet d'une restriction de sommeil sur le métabolisme glucidique, un test intraveineux de tolérance au glucose (IvGTT) a été réalisé après 6 nuits de 4h au lit et 6 nuits de 12h au lit chez 11 jeunes hommes de poids normal<sup>266-267</sup>. Dans cette même étude, les réponses du glucose et de l'insuline à des repas standardisés ainsi que les profils d'évolution de la balance sympathovagale cardiaque ont également été obtenus. Lors de ces deux tests dynamiques, la tolérance au glucose était diminuée en condition de restriction de sommeil en comparaison de la condition de référence<sup>267</sup>. La tolérance au glucose observée après restriction de sommeil était similaire à celle rencontrée chez des personnes âgées présentant une intolérance au glucose<sup>268</sup>. L'IvGTT permet également d'estimer la sensibilité à l'insuline, la réactivité des cellules bêta pancréatiques (ou réponse aiguë de l'insuline au glucose, AIRg) et l'efficacité du glucose (SG), une mesure de la captation non insulino-dépendante du glucose. L'AIRg, la SG et la sensibilité à l'insuline étaient diminués d'environ 25% en condition de dette de sommeil. Le cerveau étant le plus gros consommateur de glucose ne faisant pas intervenir l'insuline, la diminution de SG observée après restriction de sommeil pourrait refléter une diminution de l'utilisation du glucose par le cerveau. L'index de disposition (DI), le produit d'AIRg et de la sensibilité à l'insuline, est un index corrélé au risque de diabète<sup>269-270</sup> ; plus il est diminué, plus le risque

de diabète est accru. Chez le volontaire en bonne santé, une insulino-résistance peut être compensée par une augmentation de sécrétion d'insuline, maintenant ainsi un DI constant. Après 6 nuits de 4h au lit, le DI était diminué de 50% par rapport à la condition de 12h au lit. De plus, 3 des 11 volontaires présentaient un DI inférieur à 1000 traduisant un risque élevé de diabète<sup>271</sup>. Enfin, ces altérations du métabolisme glucidique étaient associées à une augmentation de la balance sympathovagale, susceptible de sous-tendre la diminution de tolérance au glucose et de DI observés après restriction de sommeil.

Ces résultats ont été confirmés et complétés par 3 études ayant réalisé un IvGTT après plusieurs nuits de restriction de sommeil<sup>272-274</sup> (figure 25). Buxton et collaborateurs<sup>273</sup> ont rapporté une diminution de 20% de la sensibilité à l'insuline ainsi qu'une diminution du DI après 6 à 7 nuits de 5h au lit. Cette équipe a par ailleurs confirmé la diminution de la sensibilité à l'insuline à l'aide de la méthode de référence, le clamp euglycémique-hyperinsulinémique<sup>273</sup>. Enfin, les deux autres études ont rapporté une diminution de la sensibilité à l'insuline après 14 nuits de 5.5h<sup>274</sup> et après 4 nuits de 4.5h<sup>272</sup> chez des sujets des deux sexes. Broussard et al<sup>272</sup> ont également montré que la cascade de signalisation intracellulaire de l'insuline était altérée dans les adipocytes du tissu adipeux sous-cutané.



**Figure 25 : Sensibilité à l'insuline, réponse aiguë de l'insuline et index de disposition moyens mesurés lors d'un ivGTT dans une condition référence est après plusieurs nuits de restriction de sommeil dans quatre études publiées (Spiegel et al<sup>267</sup>, Nedeltcheva et al<sup>274</sup>, Buxton et al<sup>273</sup> et Broussard et al<sup>272</sup>)**  
Adapté d'après<sup>275</sup>

A l'heure actuelle, 10 études ont évalué l'effet de privations partielles répétées de sommeil sur la tolérance au glucose (tableau 1). Parmi elles, 6 ont montré que la tolérance au glucose était diminuée après 2 à 14 nuits de restriction de sommeil<sup>266-267,273-274,276-277</sup> (tableau 1) et que cette diminution était accompagnée d'une insulino-résistance, sauf dans



une étude <sup>276</sup>, et d'un dysfonctionnement des cellules bêta, sauf dans deux études <sup>276-277</sup>. Quatre autres études ont détecté une diminution de la sensibilité à l'insuline sans modification apparente de la tolérance au glucose <sup>277-280</sup>. Sur les 16 études ayant évalué l'effet d'un manque de sommeil sur la sensibilité à l'insuline, 11 ont montré qu'elle était diminuée, et sur les 8 études ayant évalué l'effet d'un manque de sommeil sur le fonctionnement des cellules bêta, 5 ont montré qu'il était altéré (tableau 1). Une restriction de sommeil a également été associée à une augmentation d'acides gras libres <sup>277-278</sup> et de molécules inflammatoires telles que la CRP et l'IL6 <sup>137</sup>, molécules connues pour être impliquées dans la pathogenèse de l'insulino-résistance <sup>281</sup>.

Trois études <sup>282-284</sup> n'ont observé aucun effet de la restriction de sommeil sur le métabolisme glucidique. Des différences méthodologiques pourraient expliquer cette absence de résultats. Dans l'étude de Zielinski et collaborateur, la différence de sommeil entre le groupe « restriction de sommeil » et le groupe « contrôle » n'était que de 16 minutes. Un autre groupe a étudié uniquement de femmes ; celles-ci pourraient être plus résistantes aux effets délétères d'un manque de sommeil, comme le suggère une méta-analyse d'études longitudinales <sup>282</sup>. Enfin, la dernière équipe a utilisé une technique d'évaluation du métabolisme glucidique moins sensible <sup>283</sup> que celles utilisées dans les autres études.



	Effet rapporté	Pas d'effet
<b>Diminution de la tolérance au glucose<sup>a</sup></b>		
Nombre d'études	6 <sup>266-267,273-274,276-277</sup>	4 <sup>280,282,284-285</sup>
Nombre total de volontaires	82 (77♂, 5♀)	87(33♂, 54♀)
Temps moyen passé au lit (étendue)	4.4 h (4-5,5)	5.7h (4-7,7)
Nombre moyen de nuits de restriction de sommeil (étendue)	7 nuits (2-14)	19 nuits (4-56)
<b>Résistance à l'insuline<sup>b</sup></b>		
Nombre d'études	11 <sup>267,272-274,277-280,286-287</sup>	5 <sup>276,282-285</sup>
Nombre total de volontaires	157 (144♂, 13♀)	101 (50♂, 51♀)
Temps moyen passé au lit (étendue)	4.7h (4-7)	5.2h (4-7,7)
Nombre moyen de nuits de restriction de sommeil (étendue)	7 nuits (1-21)	14 nuits (1-56)
<b>Dysfonctionnement des cellules bêta<sup>c</sup></b>		
Nombre d'études	5 <sup>266-267,273-274,280</sup>	3 <sup>276-277,282</sup>
Nombre total de volontaires	63 (55♂, 8♀)	43 (29♂, 14♀)
Temps moyen passé au lit (étendue)	4.8h (4-5,5)	4.6h (4-5,75)
Nombre moyen de nuits de restriction de sommeil (étendue)	9 nuits (6-14)	4 nuits (2-5)

**Tableau 1 : Impact d'une restriction de sommeil sur le métabolisme glucidique**

HGPO : Test d'hyperglycémie provoquée par voie orale, IvGTT : Test intraveineux de tolérance au glucose, HEC : clamp euglycémique hyperinsulinémique, HOMA-IR : « homeostatic model assessment-Insulin resistance », AIRg : réponse aiguë de l'insuline au glucose.

<sup>a</sup> Une diminution de la tolérance au glucose a été définie dans les cas suivants : augmentation de la réponse du glucose au cours d'une HGPO ou après un repas standard, diminution de la vitesse de décroissance des concentrations de glucose au cours d'un IvGTT, augmentation des concentrations de glucose au cours d'une perfusion constante de glucose.

<sup>b</sup> Une insulino-résistance a été définie dans les cas suivants : diminution de la sensibilité à l'insuline mesurée par HEC ou lors d'un IvGTT, augmentation de la réponse de l'insuline à une HGPO ou un repas standard sans modifications de la tolérance au glucose ou avec une diminution de la tolérance au glucose, augmentation de l'index HOMA-IR, augmentation du ratio insuline/glucose à jeun.

<sup>c</sup> Un dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques a été défini dans les cas suivants ; diminution de l'AIRg au cours d'un IvGTT, diminution des concentrations d'insuline pendant une perfusion constante de glucose, réponse de l'insuline inchangée associée à une augmentation de la réponse du glucose à un repas standard.

Un nombre plus restreint d'études s'est intéressé aux effets d'une restriction de sommeil sur les autres hormones impliquées dans la régulation du métabolisme glucidique. Schmid *et al* ont mis en évidence une diminution des concentrations de glucagon à jeun ou lors d'un test dynamique après 1 nuit de 4h au lit en comparaison de la condition de référence<sup>277,283</sup>. Une seule étude a évalué l'effet d'une restriction de sommeil sur l'incrétine

GLP-1 après 4 nuits de 4h au lit et 4 nuits de 9h au lit dans des conditions d'apport calorique contrôlé chez des hommes et des femmes de poids normal<sup>285</sup> ; les concentrations de GLP-1 étaient diminuées uniquement chez les femmes après restriction de sommeil. De plus amples investigations seraient nécessaires pour éclaircir les effets d'une restriction de sommeil sur ces aspects du métabolisme glucidique.

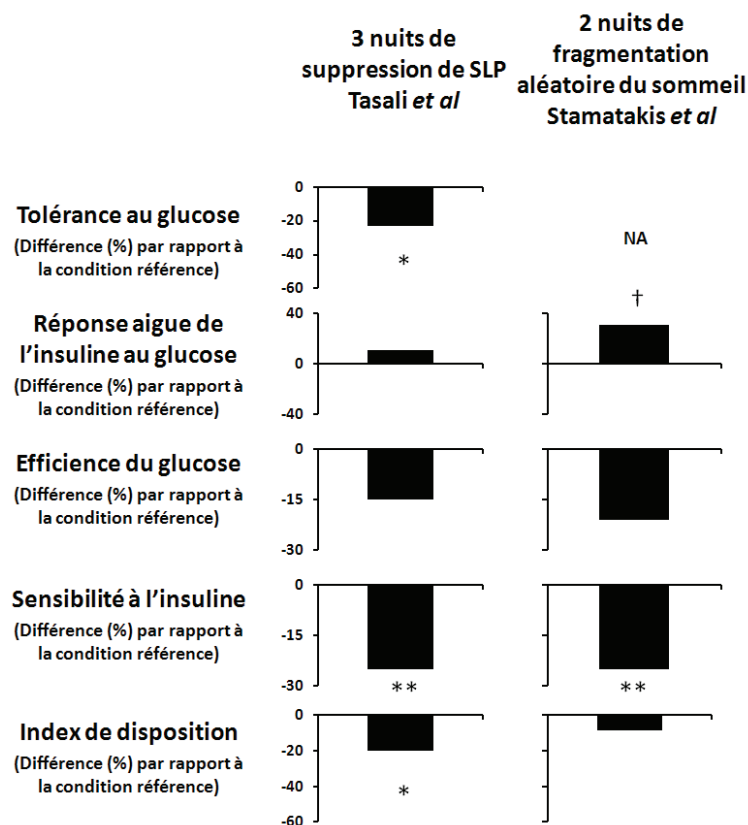
Plusieurs études se sont intéressées aux effets d'une restriction de sommeil sur les hormones contre-régulatrices. Sur les 10 études ayant évalué l'effet d'une restriction de sommeil sur les concentrations de cortisol<sup>267,273-274,276-277,288-292</sup>, 7<sup>267,273-274,276,288,290,292</sup> ont rapporté une augmentation des concentrations de cortisol plasmatique et/ou salivaire en soirée. Seulement deux études<sup>276-277</sup> ont également mesuré l'ACTH dont une l'a trouvée augmentée après restriction de sommeil<sup>276</sup>. Même si cette élévation du cortisol reste modeste, le fait qu'elle intervienne en soirée, à un moment où la majorité des récepteurs glucocorticoïdes sont libres, pourrait avoir un effet significatif sur le métabolisme. En effet, plusieurs études ont suggéré qu'une augmentation de cortisol en soirée pourrait diminuer la sensibilité à l'insuline le lendemain matin<sup>149,293</sup>. Seuls Spiegel *et al*<sup>294</sup> ont étudié l'effet d'une restriction de sommeil sur les profils d'évolution de 24h de la GH. Dans cette étude, la restriction de sommeil a entraîné l'apparition d'un profil biphasique de sécrétion nocturne de GH avec l'apparition d'un pic de grande amplitude de GH pendant la veille, à l'heure habituelle d'endormissement suivi par un second pic après l'endormissement. Ainsi, la durée d'exposition à de hautes concentrations de GH était plus importante après restriction de sommeil, ce qui est susceptible de favoriser l'intolérance au glucose<sup>267</sup>.

En résumé, le nombre d'études ayant démontré un effet délétère de restrictions répétées de sommeil sur la tolérance au glucose, la sensibilité à l'insuline et le fonctionnement des cellules bêta pancréatiques est plus important que les études n'ayant pas trouvé d'effet. Des différences méthodologiques et de population étudiée pourraient expliquer ces résultats contradictoires. À noter, les études négatives ont généralement utilisé une restriction de sommeil plus modérée<sup>282,284,286</sup> ou des méthodes d'évaluation de la sensibilité à l'insuline moins sensibles<sup>283</sup>. Les modifications observées pour les hormones contre-régulatrices, l'augmentation de la balance sympathovagale et la stimulation de mécanismes inflammatoires pourraient sous-tendre ces altérations du métabolisme glucidique.

## **b. Effet d'un sommeil de mauvaise qualité sur le métabolisme glucidique**

Deux études ont évalué les effets d'une mauvaise qualité de sommeil, indépendamment de la durée du sommeil, sur le métabolisme glucidique évalué à l'aide d'un ivGTT chez des jeunes adultes en bonne santé<sup>295-296</sup>. La première étude a montré que la suppression sélective de sommeil lent profond (SLP), sans diminution de la durée de sommeil totale, pendant 3 nuits consécutives<sup>296</sup> entraînait une réduction de 25% de la sensibilité à l'insuline (figure 26). Cette diminution de sensibilité à l'insuline n'était pas compensée par une augmentation de la sécrétion d'insuline ; le DI était donc diminué de 20%, indiquant un risque accru de diabète. En accord avec cette augmentation du risque de diabète, la tolérance au glucose était diminuée de 23%. Fait important, les valeurs de sensibilité à l'insuline et de tolérance au glucose observées après 3 nuits de suppression de SLP étaient similaires à celles rencontrées chez des personnes âgées ou à haut risque de diabète<sup>297</sup>. La

suppression du SLP était par ailleurs associée à une diminution de 15% du tonus vagal (HFn), à une augmentation de 11% du tonus sympathique (LF) et à une augmentation de 14% de la balance sympathovagale cardiaque. Ces modifications pourraient jouer un rôle dans la diminution de la sensibilité à l'insuline et dans l'absence de sécrétion compensatoire d'insuline. La deuxième étude a évalué l'effet d'une fragmentation du sommeil sur le métabolisme glucidique<sup>295</sup>. Des stimuli auditifs et mécaniques administrés au hasard durant la nuit ont généré un index de fragmentation de 30 micro-éveils par heure, soit le degré de fragmentation classiquement retrouvé chez des personnes présentant un SAOS modéré à sévère. Le temps total de sommeil n'était pas modifié. En accord avec l'étude précédente, la sensibilité à l'insuline était diminuée de près de 25% après deux nuits de fragmentation de sommeil (figure 26). En revanche, la diminution de la sensibilité à l'insuline était compensée par une augmentation de la sécrétion d'insuline et le DI n'était donc pas affecté. Ces auteurs ont également rapporté une augmentation de la balance sympathovagale après deux nuits de fragmentation de sommeil.



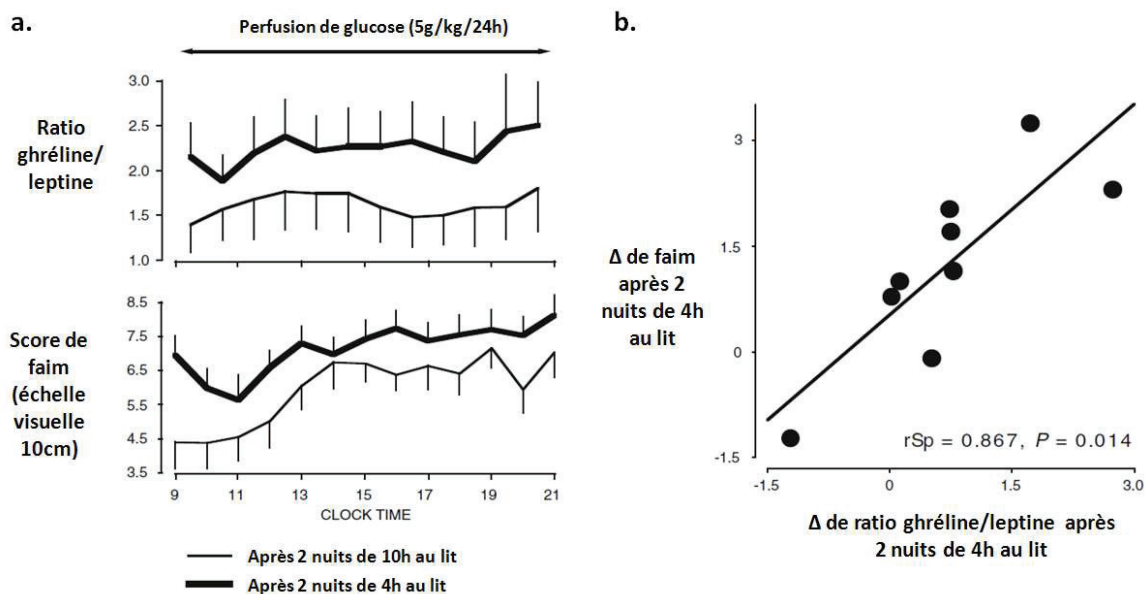
**Figure 26 : Effet d'un sommeil de mauvaise qualité, indépendamment de sa durée, sur le métabolisme glucidique évalué par IvGTT.**

\*\* :  $p < 0.01$ , \* :  $p < 0.05$ , † :  $p < 0.10$ . Adapté d'après Tasali et al<sup>296</sup> et Stamatakis et al<sup>295</sup>.

Dans l'étude de Tasali et collaborateur<sup>296</sup>, le SLP était diminué de 90% et la fragmentation aléatoire du sommeil a entraîné une diminution de 70% du SLP<sup>295</sup>. Dans l'étude de suppression de SLP, les changements de sensibilité à l'insuline et d'AIrg étaient corrélés aux changements de SLP. De faibles quantités de SLP sont typiques du vieillissement et du syndrome d'apnée du sommeil, tous deux facteurs de risque reconnus de diabète. Ces résultats expérimentaux indiquent qu'une mauvaise qualité, indépendamment de sa durée, a des effets délétères sur la régulation du métabolisme glucidique.

### c. Effet d'une restriction de sommeil sur la régulation de la prise alimentaire

La première étude à avoir évalué simultanément l'effet d'une restriction de sommeil sur la faim, l'appétit et la régulation neuroendocrinienne de l'appétit a été publiée en 2004<sup>266</sup>. Dans cette étude, les profils diurnes de leptine, de ghréline ainsi que les scores de faim et d'appétit pour différentes catégories alimentaires ont été obtenus après 2 nuits de 4h au lit vs 2 nuits de 10h au lit chez des jeunes hommes de poids normal<sup>266</sup>. La leptine était diminuée de 18% et la ghréline était augmentée de 28% dans la condition de restriction de sommeil en comparaison de la condition contrôle. En conséquence, le ratio ghréline/leptine était augmenté de plus de 70% (figure 27). Pour comparaison, 3 jours de restriction calorique à 900 kcal/jour chez de jeunes volontaires sains entraîne une diminution de leptine de 22%<sup>298</sup>.



**Figure 27 : Profils moyens ( $\pm$ SEM) du ratio leptine / ghréline et des scores de faim chez 9 jeunes hommes en bonne santé sous perfusion de glucose après 2 nuits de 4h au lit et après 2 nuits de 10h au lit. b. Association entre l'augmentation des scores de faim et l'augmentation du ratio leptine / ghréline après restriction de sommeil en comparaison de la condition de référence.**

Adapté d'après<sup>299</sup>

La restriction de sommeil a également entraîné une augmentation de 23% de la faim et d'une augmentation de 33% de l'appétit pour les aliments riches en graisses et en sucres. Soixante dix pourcent de la variance des changements de faim était expliquée par le l'augmentation du ratio ghréline / leptine<sup>266</sup>. Il est à noter que les apports caloriques étaient contrôlés et que le poids était identique dans les 2 conditions.

### i. Effet d'une restriction de sommeil sur la prise calorique

Si l'augmentation de faim observée après restriction de sommeil se traduit effectivement en une augmentation de prise alimentaire, le poids devrait augmenter. En accord avec cette hypothèse, sur les 11 études ayant mesuré la prise alimentaire après restriction de sommeil<sup>282,300-309</sup>, 9 ont rapporté une augmentation de la consommation calorique (sauf<sup>302,306</sup>) (tableau 2). Dans 8 études<sup>282,300-301,303,305-308</sup>, les volontaires avaient librement accès à la nourriture tout au long de la journée. Parmi elles, 7 (sauf<sup>306</sup>) ont rapporté une augmentation de prise alimentaire après 2 à 14 nuits de restriction de sommeil chez des hommes et des femmes, de poids normal, en surpoids ou obèses. Plus précisément, Nedeltcheva et al ont mis en évidence une augmentation du grignotage après 14 nuits de 5.5h au lit en comparaison de 14 nuits de 8.5h au lit<sup>305</sup>. De plus, pour trois études<sup>300,303,307</sup>, l'augmentation de la prise alimentaire était expliquée par une augmentation de la consommation calorique en soirée (dîner ou grignotage en soirée) associée, pour deux d'entre elles, à une augmentation de la consommation de lipides<sup>300,307</sup>. L'augmentation de prise alimentaire en soirée pourrait avoir un effet particulièrement délétère puisque qu'une étude menée chez des volontaires en bonne santé a rapporté une association entre le nombre de calories consommées après 20h et l'IMC<sup>310</sup>. Les 3 études restantes<sup>302,304,309</sup> ont évalué l'effet d'une restriction de sommeil sur la prise alimentaire lors d'un buffet à volonté et 2 ont rapporté une augmentation de la consommation calorique d'environ 15% après 3 à 4 nuits de restriction de sommeil<sup>304,309</sup>. La dernière étude ayant réalisé un buffet a rapporté une diminution de la consommation calorique après 3 nuits de 4h au lit en comparaison de la condition de référence chez des adolescents de poids normal<sup>302</sup>. Cependant, contrairement aux autres études, ce buffet n'était constitué que d'un plat unique accompagné d'eau plate. Cette différence méthodologique ainsi que le fait que cette étude ait été réalisée chez l'adolescent pourrait expliquer ce résultat diamétralement opposé à ceux des autres études.

	Effet rapporté	Pas d'effet	Effet inverse
<b>Augmentation de prise calorique (totale ou grignotage)</b>			
Nombre d'études	9 <sup>282,300-301,303-305,307-309</sup>	1 <sup>306</sup>	1 <sup>302</sup>
Nombre total de volontaires	148 (83♂, 65♀)	15♂	21 ♂
Temps moyen passé au lit (étendue)	4,8h (4-5,75)	4h	4 h
Nombre moyen de nuits de restriction de sommeil (étendue)	5,6 nuits (2-14)	2 nuits	3 nuits

**Tableau 2 : Effets d'une restriction de sommeil sur la prise calorique.**

En résumé, ces résultats suggèrent que la restriction de sommeil stimule la prise calorique entraînant généralement un excès de consommation calorique supérieur à 250 calories par jour. Un surplus de cet ordre est particulièrement significatif puisque une étude a mis en évidence qu'un surplus de seulement 50 kcal/jour pourrait être responsable d'une obésité<sup>311</sup>.

## ii. Effets d'une restriction de sommeil sur la faim

Les résultats concernant l'effet d'une restriction de sommeil sur la faim sont beaucoup moins unanimes. Seulement 4 études<sup>266,300,312-313</sup> sur 14<sup>266,276,282-283,287,290,300,302-303,306,308,312-314</sup> ont rapporté une augmentation de faim en condition de sommeil court. Cependant, dans un certain nombre d'études (7 sur les 14), le fait que la nourriture soit en libre accès pourrait avoir permis aux volontaires de satisfaire leur faim. Par ailleurs, St-Onge et al<sup>308</sup> ont rapporté une augmentation de prise calorique d'environ 300 kcal/jour après 5 nuits de 4h au lit malgré l'absence d'une augmentation de faim suggérant que ces mesures subjectives ne sont pas toujours directement associées à la prise alimentaire.

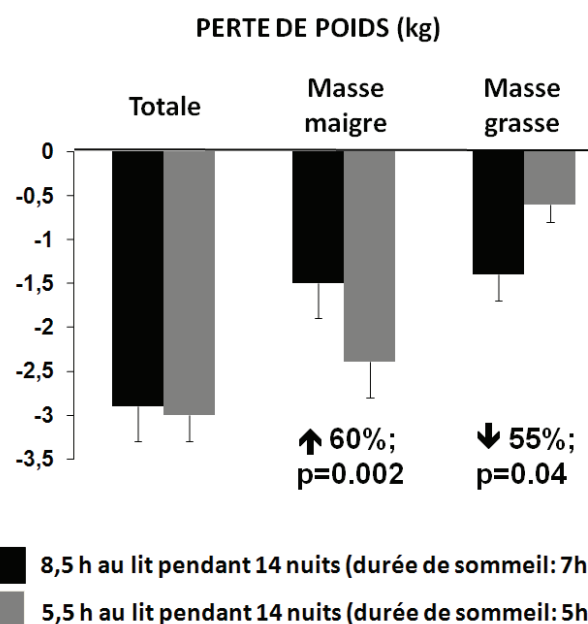
## iii. Effets d'une restriction de sommeil sur le poids

L'effet d'une restriction de sommeil sur le poids a été examiné dans 6 études<sup>282,286,301,303,305,307</sup> au cours desquelles la nourriture était en accès libre (tableau 3). Parmi elles, 4 études ont rapporté une prise de poids après 4 à 8 nuits de restriction de sommeil étant de 0.4 à 0.8kg supérieure aux variations de poids observées dans la condition de référence<sup>282,301,303,307</sup>. Deux études ont rapporté des résultats négatifs. Robertson et collaborateurs<sup>286</sup> ont rapporté des résultats mitigés dans un protocole de restriction de sommeil semi-chronique pendant 3 semaines. En effet, à l'issue des 3 semaines, le poids des volontaires du groupe « restriction de sommeil » était similaire au poids d'origine. Cependant, il y avait un effet du traitement sur l'évolution du poids au cours des 3 semaines avec une diminution de poids non significative la 1<sup>ère</sup> semaine puis une augmentation du poids entre les semaines 2 et 3 (p=0.0001). Aucune variation de poids n'a été détectée pour le groupe « contrôle ». Les résultats mitigés de cette étude pourraient être expliqués par le caractère modéré de la restriction de sommeil, 1h de différence de temps de sommeil, soit une différence bien inférieure à celles des autres études. Dans la 2<sup>ème</sup> étude, les volontaires ont pris 2 kg dans les deux conditions de sommeil<sup>305</sup>.

	Effet rapporté	Pas d'effet
<b>Augmentation de poids ou d'adiposité</b>		
Nombre d'études	5 <sup>282,301,303,307,313</sup>	2 <sup>286,305</sup>
Nombre total de volontaires	88 (42♂, 46♀)	30 (25♂, 5♀)
Temps moyen passé au lit (étendue)	5,2h (4-5,8)	6h (5,5-6,5)
Nombre moyen de nuits de restriction de sommeil (étendue)	7 nuits (4-14)	17 nuits (14-21)

**Tableau 3 : Effets d'une restriction de sommeil sur le poids ou l'adiposité.**

Enfin, Nedeltcheva et al ont évalué l'effet d'une restriction de sommeil sur le poids et la composition corporelle lors d'un régime hypocalorique de 14 jours chez des hommes et des femmes en surpoids ou obèses d'âge moyen. Bien que la perte de poids ait été similaire à l'issue des deux sessions expérimentales, la perte de masse grasse était diminuée de 55% et la perte de masse maigre était augmentée de 60% en condition de restriction de sommeil par rapport à la condition de référence (figure 28). Ces résultats indiquent qu'une restriction de sommeil diminue l'efficacité d'interventions diététiques ayant pour but de diminuer l'adiposité<sup>313</sup>.



**Figure 28 : Effet d'une restriction de sommeil sur la perte de poids, de masse grasse et de masse maigre.**  
*D'après Nedeltcheva et al<sup>313</sup>*

#### *iv. Effets d'une restriction de sommeil sur la régulation neuroendocrinienne de l'appétit*

Dix-neuf études ont évalué l'impact d'une restriction de sommeil sur les concentrations leptine et/ou de ghréline<sup>266,276,282,285-287,290,301-303,305-306,312-318</sup>. Les résultats sont loin d'être unanimes (tableau 4). Cette divergence pourrait, au moins en partie, être expliquée par une grande diversité méthodologique. Tout d'abord, un certain nombre d'études n'ont réalisé qu'un ou deux prélèvements alors que d'autres ont effectué des prélèvements à cadence rapprochée sur des périodes plus importantes. Ainsi, toutes les études ayant rapporté une diminution des concentrations de leptine<sup>266,286,315-316,318</sup> et/ou une augmentation des concentrations de ghréline<sup>285,313,318</sup> ont réalisé plus de 2 prélèvements sanguins. D'autre part, les études n'ayant pas contrôlé l'apport alimentaire avant ou pendant les mesures de leptine et/ou de ghréline ont soit rapporté une absence d'effet de la condition de sommeil, soit une augmentation de leptine et/ou une diminution de ghréline (tableau 4). Etant donné que les concentrations de leptine et de ghréline sont influencées par l'importance de la prise calorique, l'augmentation de prise alimentaire typiquement observée après restriction de sommeil<sup>282,303,305-306</sup> pourrait avoir masqué l'effet propre d'un sommeil court sur ces concentrations hormonales.



	Effet rapporté	Pas d'effet	Effet inverse
<b>Diminution des concentrations de leptine</b>			
Nombre d'études	5 <sup>266,286,315-316,318</sup>	7 <sup>301-302,305-306,312-314</sup>	7 <sup>276,282,285,287,290,303,317</sup>
Nombre total de volontaires	61 (51♂, 5♀)	93 (79♂, 14♀)	236 (119♂, 117♀)
Temps moyen passé au lit (étendue)	4,5h (4-5,5)	4,46h (1-6)	4,25h (3-5,75)
Nombre moyen de nuits de restriction de sommeil (étendue)	8,6 j (2-21)	6,78j (2-14)	4,14 j (1-5)
Nombre d'études qui ont contrôlé l'apport alimentaire avant ou pendant les prélèvements	5 <sup>266,286,315-316,318</sup>	4 <sup>302,312-314</sup>	4 <sup>276,285,287,290</sup>
Etendue moyenne d'IMC	19,3-27,4	21-27,2	19-32,9
<b>Augmentation des concentrations de ghréline</b>			
Nombre d'études	4 <sup>285,313-314,318</sup>	7 <sup>282,301-302,305-306,312,315</sup>	1 <sup>303</sup>
Nombre total de volontaires	58 (41♂, 17♀)	99 (69♂, 30♀)	16 (8♂, 8♀)
Temps moyen passé au lit (étendue)	3,6h (1-5,5)	5,1h (4-6)	5h
Nombre moyen de nuits de restriction de sommeil (étendue)	6,1j (2-14)	5,7j (2-14)	5j
Nombre d'études qui ont contrôlé l'apport alimentaire avant ou pendant les prélèvements	4 <sup>285,313-314,318</sup>	4 <sup>302,305,312,315</sup>	0
Etendue moyenne d'IMC	22,2-27,3	19.5-29,1	18,5-24,9

**Tableau 4 : Effet d'une restriction de sommeil sur les concentrations de leptine et de ghréline**

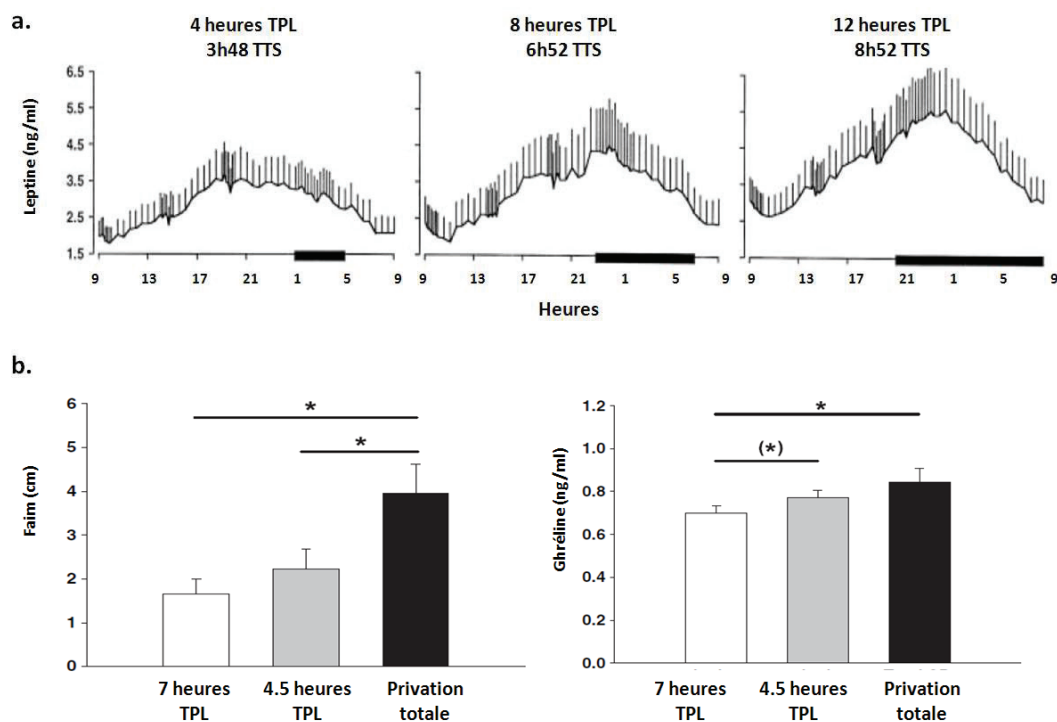
L'incohérence des résultats pourrait également être expliquée par des différences de population étudiée. Plus précisément, des différences de composition corporelle et de prévalence du syndrome d'apnée du sommeil pourraient être particulièrement importantes puisqu'ils altèrent tous deux la régulation de la ghréline et de la leptine. L'obésité est associée à une hypoghrélinémie, une hyperleptinémie et une insulino-résistance. Les modifications de leptine et de ghréline observées chez l'individu de poids normal après restriction de sommeil pourraient donc être différentes chez l'individu obèse, d'autant plus s'il présente un SAOS. En accord avec cette hypothèse, le tableau 4 montre que les résultats négatifs ou inverses concernent les études ayant inclus des volontaires avec un IMC plus important que les études ayant rapporté une diminution de leptine et une augmentation de ghréline après restriction de sommeil (Limite supérieure de l'étendue moyenne : 32.9 vs 27.4 et 29.1 vs 27.3 respectivement). Ces résultats suggèrent qu'un sommeil court pourrait aggraver la leptino-résistance et l'hypoghrélinémie typiquement associées à l'excès de poids chez les volontaires obèses. Enfin, il pourrait également y avoir un effet du genre, en particulier pour la leptine. En effet, à poids égal, l'adiposité est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Par ailleurs, la leptine varie en fonction du cycle menstruel<sup>319</sup> et peu



de ces études rapportent avoir étudié les volontaires féminins dans la même phase du cycle menstruel dans les 2 conditions expérimentales. Ainsi, les études rapportant des résultats négatifs ou inverses ont inclus plus de femmes que celles rapportant une diminution de la sécrétion de leptine après restriction de sommeil (15%, 49% et 3% respectivement).

En conclusion, la restriction de sommeil chez l'homme de poids normal diminuerait les concentrations de leptine et augmenterait les concentrations de ghréline. Ces modifications hormonales pourraient être la conséquence de l'augmentation de la balance sympathovagale constatée après restriction de sommeil. L'augmentation de cytokines inflammatoires telles que la CRP en restriction de sommeil pourrait par ailleurs estomper les effets biologiques de la leptine et favoriser la leptino-résistance<sup>116</sup>. En ce qui concerne les femmes et les obèses, de plus amples investigations sont nécessaires pour déterminer les effets d'une restriction de sommeil.

La durée du sommeil semble moduler la régulation neuroendocrine de l'appétit de manière dose-dépendante.



**Figure 29 : Relation dose réponse entre le temps de sommeil et les concentrations de leptine (panneau a. d'après Spiegel et al<sup>266</sup>), la faim et les concentrations de ghréline (panneau b. d'après Schmid et al<sup>314</sup>).**

Panneau a : profils de leptine après 6 nuits de 4h, 8h et 12h au lit. Les barres représentent le temps passé au lit (TPL). TTS : temps total de sommeil. Panneau b : Scores de faim et concentrations de ghréline après 1 nuit de privation totale de sommeil, 1 nuit de 4.5h et 1 nuit de 7h de temps passé au lit.

Dans une étude ayant établi les profils nycthémeraux de leptine chez des hommes jeunes de poids normal après 6 jours de 4h, 8h et 12h au lit (figure 29a.), les concentrations moyennes sur 24h et l'amplitude du rythme nycthémeral augmentaient graduellement en fonction de la durée du sommeil<sup>266</sup>. Une relation dose-réponse en fonction du temps de sommeil a également été rapportée pour la faim et les concentrations de ghréline dans une

étude impliquant une nuit de privation totale de sommeil, 1 nuit de 4.5h et 1 nuit de 7h au lit <sup>314</sup> (Figure 29b.).

Un nombre très restreint d'études a évalué l'effet d'une restriction de sommeil sur d'autres hormones impliquées dans la régulation neuroendocrinienne de l'appétit. Trois études ont évalué l'effet d'une restriction de sommeil sur les concentrations de PYY <sup>285,303,312</sup>. Magee et al ont mis en évidence une diminution des concentrations de PYY après 8 nuits de 5 au lit <sup>312</sup>, Markwald et al une augmentation de PYY après 5 nuits de 5h <sup>303</sup> et St Onge et al n'ont pas rapporté de différences entre la condition de restriction de sommeil et la condition de référence <sup>285</sup>. Ces résultats contradictoires ne permettent pas de conclure à propos de l'effet d'une restriction de sommeil sur les concentrations de PYY. Enfin, St Onge et al ont rapporté une diminution de GLP-1, mais uniquement chez la femme <sup>285</sup>.

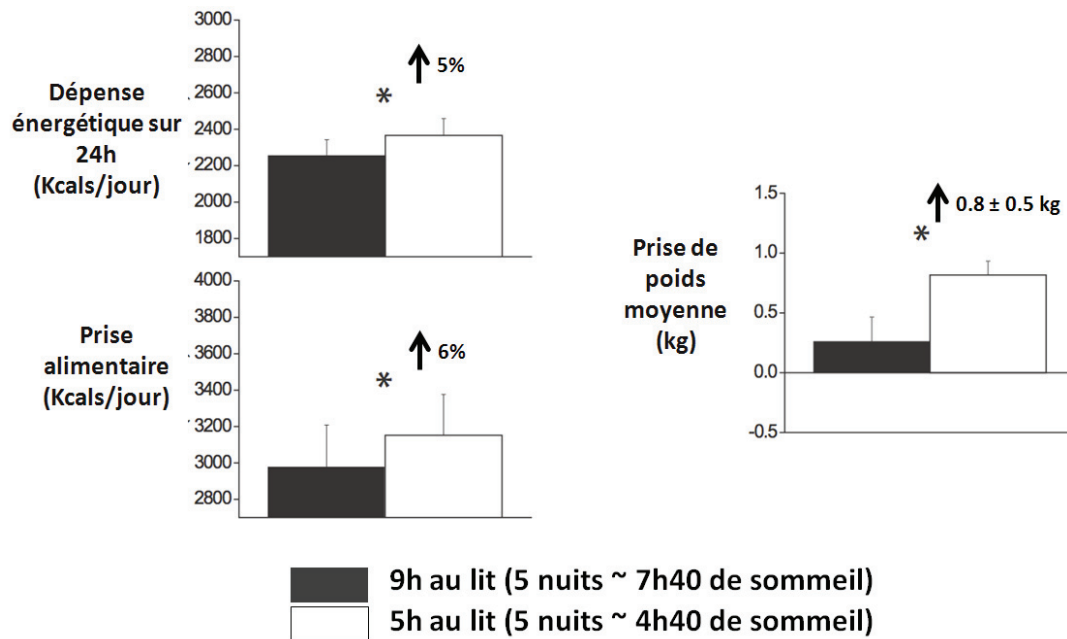
#### **v. Effets d'un manque de sommeil sur la régulation hédonique de la prise alimentaire**

A l'heure actuelle, seules deux études se sont intéressées aux effets d'une privation de sommeil sur la régulation hédonique de la prise alimentaire. Greer et collaborateurs <sup>320</sup> ont montré qu'une privation totale de sommeil diminuait l'activité dans les régions cérébrales responsables de l'évaluation de l'appétence des aliments (cortex préfrontal et le cortex insulaire) et augmentait l'activité dans l'amygdale. Ces changements d'activité cérébrale étaient associés à une augmentation de l'appétit pour les aliments à forte densité énergétique qui était d'autant plus grande que l'intensité de la dette de sommeil perçue par les volontaires était plus importante. Les auteurs concluent que ces modifications d'activité cérébrale pourraient engendrer une évaluation erronée des caractéristiques des aliments et conduire à la sélection d'aliments à haute densité énergétique. L'étude de St-Onge et al <sup>321</sup> vient compléter ces résultats : l'activité des structures impliquées dans la motivation, la valeur récompensante de la nourriture, les sensations de faim, la prise de décision et le self-contrôle (putamen, noyau accumbens, thalamus, insula, cortex préfrontal) était augmenté après privation de sommeil. En conclusion, ces deux études suggèrent que la privation de sommeil pourrait affecter les choix alimentaires et rendre les volontaires plus sensibles aux stimuli liés à la nourriture <sup>321</sup>. Cette hypothèse est appuyée par l'étude de Chapman et collaborateurs qui ont mis en évidence que, à budget équivalent, et après un petit déjeuner standard, la valeur énergétique d'un panier de course était augmentée après privation de sommeil en comparaison d'une situation de référence <sup>322</sup>.

#### **d. Effet d'une restriction de sommeil sur la dépense énergétique**

Nous venons de voir qu'une restriction de sommeil stimule la prise alimentaire. Afin d'avoir une vision globale de la balance énergétique, il est nécessaire de mesurer en parallèle la dépense énergétique. Les quatre études ayant évalué l'effet d'une restriction de sommeil sur la dépense énergétique mesurée par calorimétrie indirecte <sup>273,282</sup> ou par la technique de l'eau doublement marquée <sup>305,308</sup> n'ont rapporté aucune différence de dépense énergétique totale, ou de ses composantes, entre les conditions de sommeil. Ainsi, avec les 20% d'augmentation de prise alimentaire rapportés par Bosy-Westphal et al <sup>282</sup>, l'augmentation du nombre de calories provenant du grignotage rapportée par Nedeltcheva et al <sup>305</sup> et l'augmentation de prise calorique de 300 kcal/j observée dans l'étude de St Onge

et al<sup>308</sup> après restriction de sommeil, la balance énergétique serait positive et favoriserait donc la prise de poids. Deux études publiées en 2013 ont évalué la dépense énergétique à l'aide d'une chambre calorimétrique, la technique de référence, et ont mis en évidence une augmentation de la dépense énergétique après plusieurs nuits de restriction de sommeil<sup>302-303</sup>. Dans l'étude de Markwald et collaborateur, la restriction de sommeil s'est accompagnée d'une augmentation disproportionnée de la prise alimentaire qui a entraîné une prise de poids (figure 30).



**Figure 30 : Effet d'une restriction de sommeil sur la dépense énergétique quotidienne, la prise alimentaire et le poids.**

*D'après Markwald et al<sup>303</sup>*

L'effet d'une restriction de sommeil sur la dépense énergétique liée à l'activité physique reste obscur. Les perturbations du sommeil et la somnolence diurne ont été associés à une réduction de l'activité physique<sup>180,323</sup>, on s'attendrait donc à ce qu'il en soit de même après restriction de sommeil. Les sept études qui ont évalué l'impact d'une restriction de sommeil sur l'activité physique ont obtenu des résultats contradictoires. En comparaison d'une condition de référence, l'activité physique était diminuée<sup>306,324</sup>, augmentée<sup>300,302</sup> ou similaire<sup>282,301,308</sup> après restriction de sommeil. L'éventuelle implication de la dépense énergétique liée à l'activité physique dans le lien entre manque de sommeil et risque d'obésité reste donc à déterminer.

En conclusion, la restriction de sommeil aurait une influence sur la balance énergétique essentiellement via une altération de la régulation neuroendocrinienne de l'appétit associée à une augmentation de faim et de prise calorique, sans implication évidente de la dépense énergétique.

## e. Synthèse

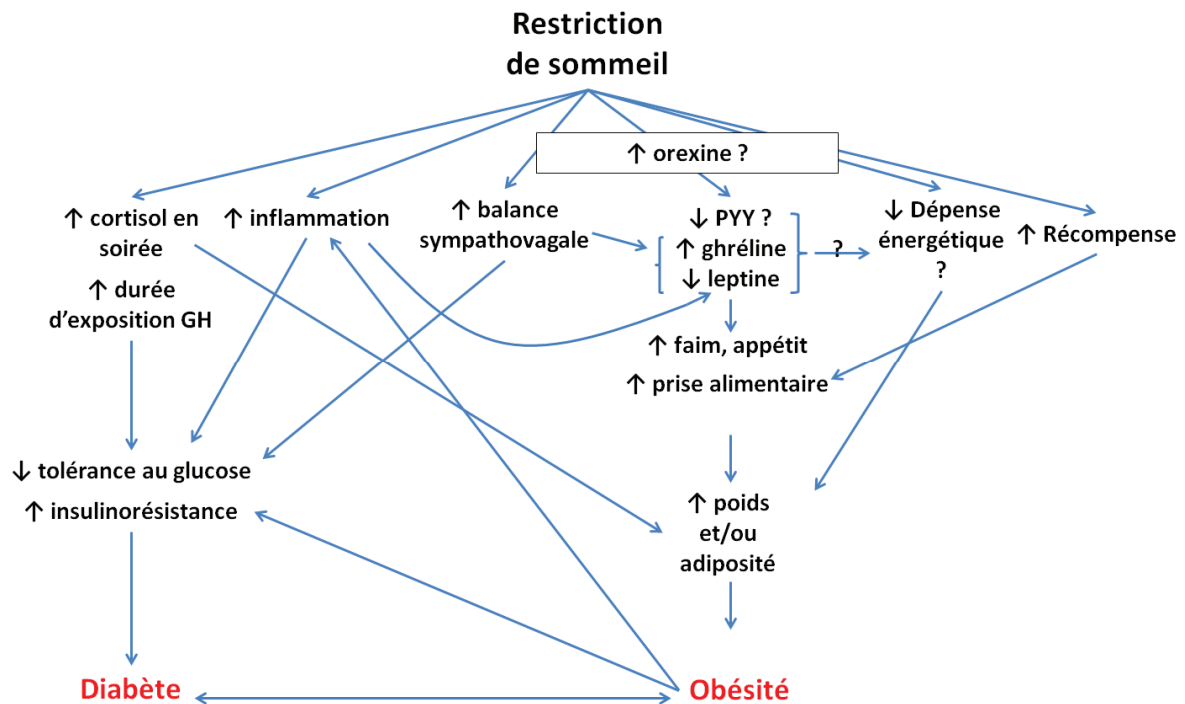
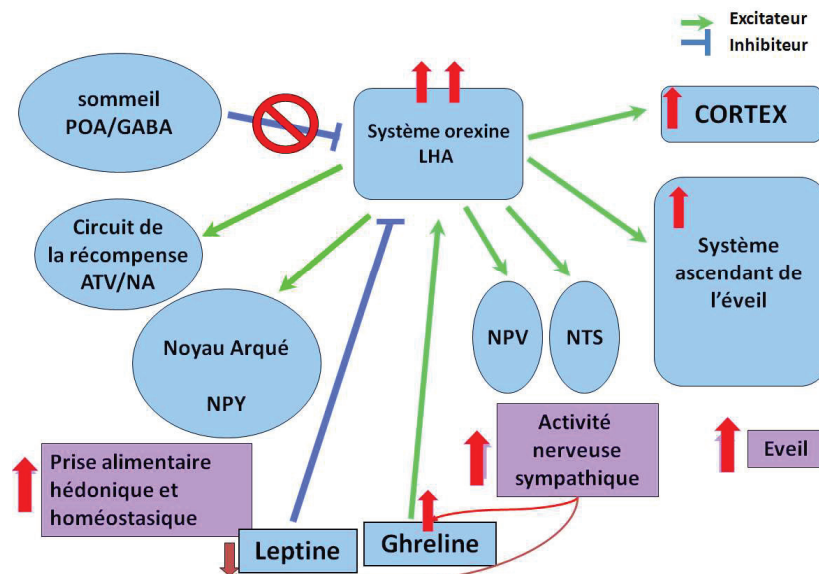


Figure 31 : représentation schématique des effets délétères d'une restriction de sommeil sur le métabolisme énergétique pouvant conduire au développement d'une obésité ou d'un diabète.

La figure 31 est une représentation simplifiée des mécanismes par lesquels un manque de sommeil serait un facteur de risque d'obésité et de diabète. Des restrictions répétées de sommeil diminuent la sensibilité à l'insuline et la tolérance au glucose chez des hommes et des femmes en bonne santé. Ces altérations pourraient être favorisées par l'augmentation des concentrations vespérales de cortisol et par l'augmentation de la durée d'exposition à des concentrations élevées de GH. Puisque le système nerveux sympathique inhibe la sécrétion d'insuline, stimule la production de glucose hépatique et favorise l'insulino-résistance <sup>158</sup>, l'augmentation de la balance sympathovagale pourrait être un autre mécanisme par lequel le manque de sommeil altère la régulation de l'homéostasie glucidique. La sensibilité à l'insuline pourrait également être diminuée par l'état inflammatoire associé à la privation de sommeil. L'ensemble de ces altérations pourraient donc favoriser le développement ou aggraver la sévérité du diabète de type II. Une restriction de sommeil aurait également un impact sur la régulation du poids. Un certain nombre d'études rapportent que des privations partielles répétées de sommeil élèvent les concentrations de ghréline et diminuent les concentrations de leptine et de PYY. Ces modifications hormonales qui, elles aussi, pourraient être en partie favorisées par l'élévation de la balance sympathovagale, sont susceptibles de stimuler la prise alimentaire et de réduire la dépense énergétique. L'état inflammatoire induit par le manque de sommeil pourrait par ailleurs atténuer les effets de la leptine <sup>116</sup>. Des études d'imagerie cérébrale

suggèrent également que le manque de sommeil pourrait stimuler la prise alimentaire hédonique puisqu'il modifie l'activité cérébrale dans des structures impliquées dans les systèmes de récompense. Bien que les effets d'une restriction de sommeil sur la dépense énergétique restent à être clarifiés, il est raisonnablement envisageable que la fatigue et la somnolence, associées à la privation de sommeil réduisent la durée et/ou l'intensité de l'activité physique. Enfin, l'exposition prolongée à des concentrations élevées de cortisol pourrait favoriser le stockage de graisses au niveau viscéral.

Le système orexinergique, impliqué à la fois dans la régulation du sommeil et dans la régulation du métabolisme énergétique, joue probablement un rôle majeur dans les relations entre manque de sommeil et risque accru d'obésité et de diabète. Une présentation simplifiée du système orexinergique est présentée en figure 32. Les orexines A et B, aussi appelées hypocrélines, sont des neuropeptides synthétisés par les neurones de l'hypothalamus latéral. Les neurones orexinergiques activent le système ascendant de l'éveil, et notamment les cellules noradrénergiques, cholinergiques et serotoninergiques du tronc cérébral ainsi que les cellules histaminergiques de l'hypothalamus, et se projettent de manière diffuse sur l'ensemble du cortex<sup>325</sup> ; c'est ainsi qu'ils stimulent l'éveil. Les orexines exercent également des effets excitateurs sur les neurones du noyau du tractus solitaire (NTS) et sur le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (NPV), entraînant une augmentation de l'activité nerveuse sympathique<sup>326</sup> qui, en inhibant la sécrétion de leptine<sup>109</sup> et en stimulant la libération de ghréline<sup>101</sup>, pourrait favoriser la prise alimentaire et réduire la dépense énergétique. Le système orexinergique active également les neurones à neuropeptide Y (NPY), puissant stimulateur d'appétit, du noyau arqué de l'hypothalamus. De plus, les neurones à orexines se projettent sur deux noyaux dopaminergiques : l'aire ventro tegmentale (VTA) et le noyau accumbens (NA) qui sont impliqués dans le contrôle hédonique de la prise alimentaire<sup>327</sup>. L'activation du système orexinergique pourrait donc stimuler la prise alimentaire homéostatique, mais aussi hédonique. L'activité du système orexinergique est en retour influencée par des signaux périphériques et centraux ; le glucose et la leptine inhibent la sécrétion d'orexine alors que la ghréline la stimule<sup>328</sup>. Enfin, le sommeil inhibe l'activité du système orexinergique par les neurones GABAergiques de l'aire pré-optique. Des études chez l'animal (rat, chien, singe) ont montré qu'une privation comportementale de sommeil entraîne une suractivation du système orexinergique<sup>329-331</sup>.



**Figure 32 : Représentation schématique du système orexine après restriction de sommeil**

Les symboles rouges représentent les effets d'un éveil prolongé. LHA : hypothalamus latéral, POA : aire pré-optique, GABA : acide gamma-aminobutyric, ATV : aire tegmentale ventrale, NA : noyau accumbens, NPY : neuropeptide Y, NPV : noyaux paraventriculaires, NTS : noyau du tractus solitaire. D'après Knutson et al<sup>9</sup>

En conclusion, si elles étaient maintenues au cours du temps, l'ensemble des altérations observées lors d'un sommeil insuffisant pourrait favoriser le développement ou aggraver la sévérité de l'obésité du diabète.

# **MATERIEL ET METHODES**

Les résultats des deux études constituant mon travail de thèse sont présentés sous forme d'article comprenant chacun une rubrique « matériel et méthodes ». Dans le but d'avoir une vision d'ensemble des techniques utilisées, la méthodologie de ces deux études est regroupée dans ce chapitre de la thèse.

## ***I. Volontaires***

Dans les deux études, les volontaires étaient en bonne santé : ils ne présentaient pas de pathologie endocrinienne, étaient non ou petit fumeurs ( $\leq 5/j$ ), avaient une typologie circadienne normale et n'étaient pas insomniaques.

Dans la première étude, les volontaires étaient des jeunes hommes (20-27 ans) de poids normal ou en léger surpoids ( $18-27 \text{ kg/m}^2$ ) ayant une durée de sommeil habituelle d'environ 8h. Dans la seconde étude, les volontaires étaient des adolescents ou jeunes adultes des 2 sexes (15-25 ans) en surpoids ou obèses ( $28-35 \text{ kg/m}^2$ ) dormant habituellement moins de 7h par nuit. Ce dernier critère a été déterminé lors d'une semaine d'enregistrement actigraphique comprenant 5 jours de semaine et 2 jours de week-end hors vacances.

Chaque volontaire a signé un formulaire de consentement éclairé après avoir été pleinement informé des conditions expérimentales et risques éventuels auxquels il sera exposé. Toutes nos études ont été menées après avis favorable du comité d'éthique. Les modalités d'inclusion seront plus particulièrement détaillées dans le chapitre résultats.

## ***II. Protocoles expérimentaux***

Les protocoles expérimentaux des deux études seront plus particulièrement développés dans le chapitre résultats. D'une manière générale, chaque étude a comporté une ou plusieurs conditions expérimentales, présentées dans un ordre aléatoire, et durant lesquelles des manipulations de la durée du sommeil ont été réalisées et comparées à une condition de référence. Lors de chaque session expérimentale, le sommeil a été évalué par plusieurs techniques dont la technique de référence qui est la polysomnographie et ce, durant plusieurs nuits consécutives. Puisque toutes nos interventions ont fait intervenir des prélèvements sanguins, ces sessions expérimentales ont été menées au minimum à un mois d'intervalle pour permettre la reconstitution de la masse sanguine. En fonction des objectifs propres de chaque étude, de nombreuses autres variables ont été mesurées.



### III. Méthodes

Les deux études de mon travail de thèse sont pluridisciplinaires et impliquent différentes techniques et analyses qui sont détaillées dans cette section.

## 1. Caractérisation des états de veille et de sommeil

### a. Caractérisations subjectives

#### i. Agenda du sommeil

Le Karolinska Sleep log<sup>332</sup> a permis l'évaluation subjective de la quantité du sommeil puisque les volontaires y ont reporté leurs heures de coucher et de lever ainsi que l'estimation de la durée de leur sommeil. De plus, ce questionnaire a permis d'évaluer la qualité du sommeil au cours de 7 questions dont les réponses varient de 1 à 5 (figure 33).

A quelle heure avez-vous éteint la lumière après vous être couché hier soir ? .....				
1. A quelle heure vous êtes-vous réveillé ce matin ? .....				
2. Combien de temps estimez-vous avoir dormi ? .....				
3. Combien de temps avez-vous mis à vous endormir ? .....				
4. Combien de fois vous êtes-vous réveillé au cours de la nuit ? .....				
5. Pendant combien de temps au total êtes-vous resté éveillé au cours de la nuit après vous être endormi ? .....				
<b>Entourer un chiffre par question :</b>				
6. Comment avez-vous dormi ?				
1	2	3	4	5
Très mal			Très bien	
7. Vous êtes vous senti en pleine forme après votre réveil ?				
1	2	3	4	5
Pas du tout			Tout à fait	
8. Avez-vous dormi à poings fermés ?				
1	2	3	4	5
Sommeil agité			Sommeil profond	
9. Avez-vous été dérangé par un réveil précoce ?				
1	2	3	4	5
Réveillé beaucoup trop tôt			Réveillé à l'heure habituelle	
10. Etait-il facile de vous réveiller ce matin ?				
1	2	3	4	5
Très facile			Très difficile	
11. Etait-il facile de vous endormir hier soir ?				
1	2	3	4	5
Très facile			Très difficile	
12. Avez-vous beaucoup rêvé la nuit passée ?				
1	2	3	4	5
Très peu			Beaucoup	

**Figure 33 : Karolinska Sleep log**  
Adapté d'après Akerstedt et al<sup>332</sup>

## ii. Echelle de somnolence de Stanford (SSS)

Afin d'évaluer la somnolence, nous avons utilisé l'échelle de somnolence de Stanford<sup>333</sup> (Figure 34), une échelle discrète variant de 1 à 7.

<b>Instructions : Cochez la phrase qui correspond le mieux à votre état</b>		Score
<input type="checkbox"/>	En pleine forme et plein de vitalité ; alerte ; très bien éveillé.	1
<input type="checkbox"/>	En très bonne forme mais pas en pleine forme ; capable de se concentrer.	2
<input type="checkbox"/>	Détendu ; éveillé ; pas pleinement alerte ; apte à réagir.	3
<input type="checkbox"/>	Un peu nébuleux ; pas en pleine forme ; tendance à se laisser aller.	4
<input type="checkbox"/>	Nébuleux, commence à ne pas chercher à rester éveillé ; ralenti.	5
<input type="checkbox"/>	Somnolence ; préfère demeurer allongé ; combat le sommeil, engourdi.	6
<input type="checkbox"/>	Presque en train de rêver, sommeil imminent, ne lutte plus pour rester éveillé.	7

**Figure 34 : Echelle de somnolence de Stanford**

D'après Herscovitch et al<sup>333</sup>

## iii. Vitalité globale

Afin d'évaluer la vitalité globale, nous avons utilisé quatre échelles visuelles analogiques proposées par Monk et collaborateurs<sup>334</sup> (Figure 35, questions 1, 4, 6 et 8). Pour chacune des quatre questions, les volontaires ont indiqué leur réponse en traçant un trait sur une ligne de 10 cm orientée de « très peu » à « beaucoup ». L'index de vitalité globale a été déterminé comme le score de la question 1 augmenté de 30 duquel a été retiré le score des trois autres questions.

<b>1. Vous sentez-vous plein de vitalité et alerte ?</b>		Score
Très peu	Beaucoup	1 2 3 4 5 6 7
<b>2. Vous sentez-vous triste ?</b>		Score
Très peu	Beaucoup	1 2 3 4 5 6 7
<b>3. Vous sentez-vous tendu ?</b>		Score
Très peu	Beaucoup	1 2 3 4 5 6 7
<b>4. Faire la moindre chose représente-t-elle un effort considérable ?</b>		Score
Très peu	Beaucoup	1 2 3 4 5 6 7
<b>5. Vous sentez-vous heureux ?</b>		Score
Très peu	Beaucoup	1 2 3 4 5 6 7
<b>6. Vous sentez-vous las/fatigué ?</b>		Score
Très peu	Beaucoup	1 2 3 4 5 6 7
<b>7. Vous sentez-vous calme ?</b>		Score
Très peu	Beaucoup	1 2 3 4 5 6 7
<b>8. Vous sentez-vous somnolent ?</b>		Score
Très peu	Beaucoup	1 2 3 4 5 6 7
<b>9. Dans l'ensemble, comment vous sentez-vous ?</b>		Score
Très peu	Beaucoup	1 2 3 4 5 6 7

**Figure 35 : Echelle visuelle analogique de l'humeur**

Adapté d'après Monk et al<sup>334</sup>

#### iv. Humeur

L'humeur a été évaluée par deux questionnaires. Dans l'échelle visuelle analogique de l'humeur<sup>334</sup> (Figure 35) les volontaires ont estimé, sur une barre de 10 cm, leur humeur (questions 2, 3, 5, 7 et 9) et leur vitalité (questions 1, 4, 6 et 8). Le questionnaire de l'état émotionnel PANAS pour « positive and negative affect scale »<sup>335</sup> (Figure 36) comportait 20 items auxquels les volontaires attribuaient un score de 1 à 5. Le stress perçu a été évalué à partir des items « tendu » et « calme » de l'échelle visuelle analogique de l'humeur et de l'item « nerveux » du PANAS.

**Instructions :** Cette échelle consiste en une liste de mots décrivant différentes sensations et émotions. Veuillez lire chaque mot et cocher sur la ligne en face de ce mot, la case correspondant à la façon dont vous avez ressenti **en général** cette sensation ou émotion **depuis la dernière fois** que vous avez eu à remplir cette fiche.

SENSATION / EMOTION	EVALUATION					Score
	Très peu ou pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Extrêmement	
1. Intéressé (e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. Affligé (e), peiné (e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. Excité (-e) (passionné (-e))	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. Contrarié (e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5. Fort (e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6. Coupable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7. Effrayé (e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8. Hostile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
9. Enthousiaste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
10. Fier (fière)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
11. Irritable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
12. Alert(e), plein (e) de vitalité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
13. Honteux (-se)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
14. Inspiré (e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
15. Nerveux (-se)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
16. Déterminé (e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
17. Attentif (-ve)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
18. Craintif (-ve)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
19. Actif (-ve)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
20. Peur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Figure 36 : Questionnaire de l'état émotionnel (PANAS)

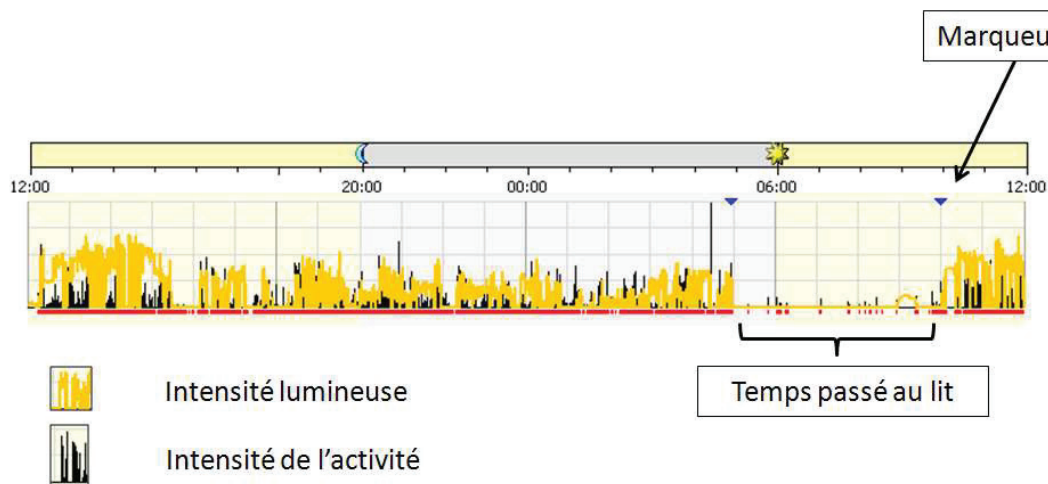
Adapté d'après Clark et al<sup>335</sup>

### b. Caractérisations objectives du sommeil

#### i. Enregistrements actigraphiques

L'actigraphie (Actiwatch 2, Philips Respironics®) est une technique simple à mettre en place pour la détermination indirecte mais objective de la durée et de la qualité du sommeil sans perturber les habitudes du volontaire. L'appareil, porté au bras non dominant, est équipé d'un accéléromètre pour la mesure de l'accélération linéaire selon les trois axes orthogonaux ainsi que d'un détecteur de luminosité. Les volontaires avaient pour consigne

de cliquer sur le bouton de la montre au coucher et au lever, ce qui place un marqueur sur les tracés d'activité facilitant la détermination des heures de coucher et de lever (Figure 37). Cette technique a permis de discriminer les périodes de sommeil des périodes d'éveil à l'aide d'algorithmes validés<sup>336</sup> ainsi que d'évaluer la qualité du sommeil. L'analyse des tracés actigraphiques a été réalisée à l'aide du logiciel Atiware 5 (Respironics®). Les variables suivantes ont été déterminées : le temps passé au lit (TPL : période comprise entre le coucher et le lever), la période de sommeil (période comprise entre l'endormissement et le réveil), le temps total de sommeil (TTS : période de sommeil – durée des éveils intra-nuit), l'efficacité du sommeil ( $TTS/TPL \times 100$ ), la latence d'endormissement et la durée des éveils intra-nuit.



**Figure 37 : Exemple d'enregistrement actigraphique**  
Données personnelles.

## ii. Caractérisation des stades de sommeil

La polysomnographie est la méthode de référence pour la caractérisation du sommeil. Les enregistrements polysomnographiques comprenaient la réalisation d'un électroencéphalogramme (EEG) qui reflète l'activité électrique moyenne de l'ensemble des cellules du cortex mesurée au moyen d'électrodes posées à la surface du scalp. Le placement de chaque électrode a été réalisé d'après le système international 10-20<sup>337</sup>. Onze électrodes ont été placées pour l'enregistrement de l'EEG : deux frontales (FP1, FP2) ; dérivations où les ondes lentes sont les plus amples, deux centrales (C3, C4) pour la détection des fuseaux, deux occipitales (O1, O2) pour la détection du rythme alpha, deux temporales (T3, T4), et enfin, deux électrodes de référence placées en régions mastoïdiennes et l'électrode de « terre » en Cz (Figure 38).

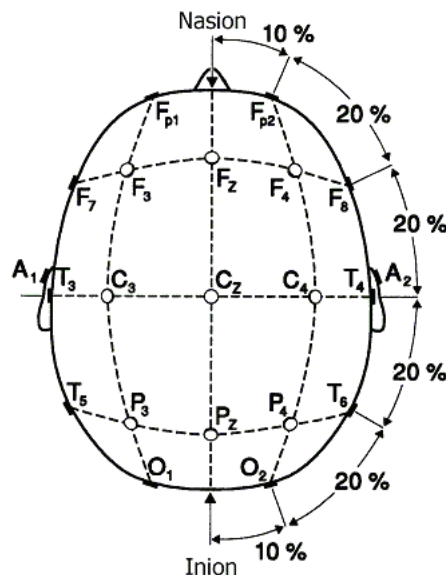


Figure 38 : Positionnement des électrodes sur le scalp d'après le système 10-20.

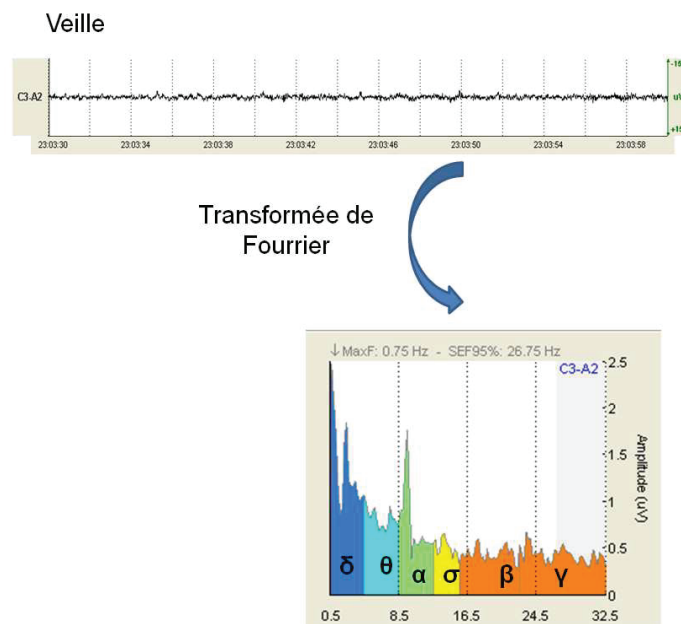
Des électrodes de surface ont été placées au niveau des canthi latéraux inférieur gauche et supérieur droit pour l'acquisition de l'électrooculogramme (EOG), au niveau du menton pour l'electromyogramme (EMG) et au niveau de la poitrine pour l'électrocardiogramme (ECG). Les tracés ont été scorés par périodes de 30 secondes en éveil, stade I, stade II, stade III, stade IV et sommeil paradoxal (SP) selon les critères internationaux en vigueur<sup>13,338</sup>. Les caractéristiques polysomnographiques de chacun des stades ont été décrites et illustrées dans le chapitre « Rappels physiologiques et bibliographiques ». Les paramètres suivants ont été déterminés : temps passé au lit (TPL : période comprise entre le coucher et le lever), période de sommeil (PS : période comprise entre l'endormissement et le réveil final), temps total de sommeil (TTS : période de sommeil – durée des éveils intra-nuit), efficacité du sommeil ( $TTS/TPL \times 100$ ), latence d'endormissement (durée séparant l'extinction des feux de la première page scoré en stade II, III, IV ou SP), temps passé en sommeil lent léger (SLL : Stade I+II), temps passé en sommeil lent profond (SLP : stade III+IV), temps passé en SP et durée des éveils intra-nuit.

Une polysomnographie plus complète comprenant des mesures respiratoires a été réalisée certaines nuits pour la détermination de l'index d'apnées-hypopnées (IAH). Des ceintures respiratoires ont été placées au niveau abdominal et thoracique afin d'évaluer l'effort respiratoire. Un oxymètre a été placé sur l'un des deux index du volontaire pour déterminer la saturation en oxygène du sang. Enfin, une canule nasale ainsi qu'une thermistance ont été placées dans le nez et devant la bouche du volontaire afin de déterminer l'importance des flux respiratoires. Les évènements respiratoires ont été déterminés selon les critères internationaux<sup>13</sup> pour la détermination de l'IAH. Les apnées étaient caractérisées par une diminution du flux respiratoire d'au moins 90% et les hypopnées étaient caractérisées par une diminution du flux respiratoire d'au moins 50% associée à un micro-éveil ou une désaturation d'au moins 3%. L'apnée du sommeil a été déclarée lorsque l'index d'apnées/hypopnées était supérieur à 5. La sévérité de cette pathologie a été déterminée comme suit : légère pour un IAH compris entre 5 et 15, modérée pour un IAH compris entre 15 et 30 et sévère pour les IAH supérieurs à 30.

La fréquence d'échantillonnage était de 200 Hz pour l'EEG, l'EOG, l'EMG et l'ECG. Pour l'EEG, les fréquences de coupure des filtres de la chaîne d'acquisition étaient de 0.5Hz pour le filtre passe-bas et de 35 Hz pour le filtre passe haut. Pour les paramètres respiratoires, le filtre passe-bas était fixé à 15Hz et le filtre passe haut à 0.1 Hz. Enfin la fréquence d'échantillonnage appliquée pour le signal de l'oxymètre était de 10 Hz et pour les autres signaux, il était de 25Hz.

### iii. Analyse spectrale de l'EEG

Une analyse quantitative de l'EEG a été réalisée afin de compléter la caractérisation qualitative de l'architecture du sommeil à l'aide des stades de sommeil. La composition fréquentielle du sommeil a été déterminée par analyse spectrale (PRANA software, PhiTools). Les artefacts provenant de mouvements oculaires, musculaires et de transpiration ont été automatiquement détectés et retirés. Cette analyse automatique était ensuite systématiquement validée lors d'une vérification manuelle. Une transformée de Fourier sur une fenêtre temporelle de 4 secondes était alors appliquée (« Fast Fourier Transform », FFT). Cette transformation mathématique a permis d'obtenir des spectres de puissance qui permettent de décrire à la fois la fréquence et l'amplitude du signal (Figure 39). La puissance spectrale dans les bandes de fréquence suivantes a été obtenue : delta (0.5-4Hz), thêta (4.5-8.0 Hz), alpha (8.5-12Hz) et sigma (12.5-15Hz).



**Figure 39 : Signal brut EEG sur la dérivation centrale (C3-A2) lors de l'éveil et signal décomposé après application d'une transformée de Fourier.**

*Données personnelles*

## c. Tests psychométriques

### i. Test de vigilance

Des tests de vigilance sur ordinateur ont été réalisés en utilisant le paradigme du « psychomotor vigilance task » (PVT) <sup>339</sup>. Lors de ce test, un décompte chiffré apparaissait à l'écran au bout d'un temps aléatoire et le sujet devait appuyer le plus rapidement possible sur la barre « espace » du clavier. Le test durait 10 minutes et les résultats obtenus étaient des temps de réponse. D'autres variables ont également été obtenues mais elles ne seront pas présentées dans cette thèse.

### ii. Test de mémoire

Nous avons utilisé un paradigme de mémoire déclarative adapté de l'étude de Takashima et al. <sup>340</sup>. Dans ce paradigme, les sujets se sont vu présenter une série d'images de paysages avec ou sans bâtiments. Ils ont reçu pour consigne de les mémoriser en vue d'une reconnaissance ultérieure. Lors de la session de test subséquente, ces images leurs étaient présentées mélangées à des distracteurs et ils devaient les reconnaître. La procédure se déroulait de la manière suivante :

A la session 1, les sujets apprenaient une liste A de 320 stimuli. Dix minutes plus tard, ils étaient testés sur 80 images de la liste A et 80 distracteurs (images jamais présentées). Cette phase donne une information sur la capacité d'encodage et de restitution immédiate de l'information.

A la session 2, les sujets apprenaient une liste B de 80 nouveaux stimuli. Ils étaient ensuite testés sur ces 80 items de la liste B, plus 80 items de la liste A apprise au Jour 1, et 80 distracteurs. Cette phase donne une information à la fois sur la capacité d'encodage et de restitution immédiate de l'information (liste B) et sur la rétention/consolidation à long terme à travers une période de manipulation de la durée du sommeil (liste A).

A la session 3, les sujets apprenaient une liste C de 80 nouveaux stimuli. Ils étaient ensuite testés sur ces 80 items de la liste C, plus 80 items de la liste A apprise au Jour 1, et 80 distracteurs. Cette phase donne une information à la fois sur la capacité d'encodage et de restitution immédiate de l'information (liste C) et sur la rétention/consolidation à long terme à travers une période de manipulation de la durée du sommeil (liste A).

Enfin, à la session 4, les sujets apprenaient une liste D de 80 nouveaux stimuli. Ils étaient ensuite testés sur ces 80 items de la liste D, plus 80 items de la liste A apprise au Jour 1, et 80 distracteurs. Cette phase donne une information à la fois sur la capacité d'encodage et de restitution immédiate de l'information (liste D) et sur la rétention/consolidation à long terme à travers une période de manipulation de la durée du sommeil (liste A).

Apprentissage : dans chaque liste les stimuli étaient présentés sur ordinateur dans un ordre aléatoire afin de contrôler les effets d'ordre, un item à la fois pour une durée de 5 secondes chacun. Une réponse à une question simple (par appui sur une touche du clavier) était demandée afin de s'assurer d'une focalisation attentionnelle minimale sur le stimulus (décider s'il y a une construction ou pas sur l'image). L'apprentissage de la liste initiale (A, 320 items) a duré environ 30 minutes, celui des autres listes (B,C,D, 80 items chacun), a duré environ 8 minutes.



Session test : les stimuli de toutes les listes étaient présentés en ordre mélangé aléatoire. Chaque stimulus était présenté à l'écran durant 3 secondes, et le sujet était encouragé à répondre le plus vite possible en pressant la clef de réponse correspondant à des 3 réponses suivantes :

- Image déjà vue, avec un fort degré de certitude
- Pas sûr si cette image a déjà été vue
- Image non vue, avec un fort degré de certitude

L'intervalle entre la réponse et le stimulus suivant variait entre 1200 et 2800 ms, afin de favoriser l'émergence d'effets de temps de réaction dans les réponses, en sus des effets de précision. La durée d'une session de test était de 15 min (Session 1, 160 items) ou 22 minutes (autres sessions, 240 items).

Ce test a été élaboré par le professeur P. Peigneux de l'Unité de Recherches en Neuropsychologie et Neuroimagerie Fonctionnelle de l'Université Libre de Bruxelles. Les résultats seront analysés au sein de son équipe.

## **2. Analyse des variables sanguines, salivaire et urinaires**

Des prélèvements sanguins et des prélèvements salivaires ont été effectués toutes les 10 à 30 minutes sur des périodes allant de 5h30 à 15h, permettant ainsi de saisir les tendances circadiennes lentes mais aussi les variations ultradiennes. Lorsque les investigations étaient réalisées chez des femmes, les prélèvements étaient programmés durant la phase folliculaire précoce. Le sang a été prélevé au moyen d'un cathéter introduit dans une veine brachiocéphalique. Une perfusion de solution physiologique héparinée a été utilisée afin de maintenir la tubulure en place fonctionnelle pendant toute la durée des prélèvements. Avant chaque prélèvement, un tube de « purge » a été prélevé pour prévenir toute dilution de l'échantillon. Après centrifugation, le sérum ou le plasma était aliquoté et congelé à -20/-80°C pour les analyses ultérieures. Les échantillons salivaires ont été recueillis à l'aide de salivettes (Sarstedt Inc., Rommelsdorf, Germany) en vue de la mesure du cortisol libre. Enfin, dans une de nos études, l'urine a été collectée de 21h à 9h le lendemain dans une cantine urinaire acidifiée pour la mesure des catécholamines urinaires. Les prélèvements provenant d'un même volontaire ont été dosés dans la même série de dosage.



## a. Techniques de dosage

### i. Dosages sanguins

Le tableau 5 résume les caractéristiques des différents dosages sanguins réalisés au cours des deux études.

Variables sanguines	Technique	Coefficient de variation intra-essai	Limite de sensibilité
<b>Glucose</b>	Glucose oxidase (Abott; automate Architect i2000)	2%	0,139 mmol/L
<b>Insuline</b>	Immunoessai (Abott, automate Architect i2000)	2%	1 µU/mL
<b>Peptide C</b>	Immunoessai (Abott, automate Architect i2000)	2%	0,01 ng/mL
<b>Adiponectine</b>	Radio-immunoessai (Linco Research)	2%	1 ng/mL
<b>Résistine</b>	ELISA (Linco Research)	3%	0,16 ng/mL
<b>Cortisol</b>	Immunoessai (Roche, automate Cobas e601) ou Immunoessai ( Immulite Siemens)	2% ou <10%	0,018 µg/dL ou 1pg/mL
<b>ACTH</b>	Immunoessai ( Immulite Siemens)	5%	1µg/dL
<b>GLP-1</b>	ELISA (ALPCO Diagnostics)	5%	0,05 pmol/L
<b>Leptine</b>	ELISA (TECO Medical Group)	6%	0,2 ng/mL
<b>Ghréline totale</b>	Radio-immunoessai (Linco Research)	10%	93 pg/mL
<b>Ghréline acylée</b>	Radio-immunoessai (Linco Research)	10%	7,8 pg/mL
<b>PYY</b>	Radio-immunoessai (Linco Research)	9%	20 pg/mL
<b>PP</b>	Radio-immunoessai (Euro Diagnostica)	3%	3 pmol/L
<b>Cytokines</b>	Multiplex		
<b>Cholestérol</b>	Abott, automate Architect c8000	2%	5 mg/dL
<b>HDL</b>	Abott, automate Architect c8000	2%	2,5 mg/dL
<b>Triglycérides</b>	Abott, automate Architect c8000	1%	5 mg/dL

Tableau 5 : caractéristiques des dosages utilisés pour les variables sanguines

## *ii. Dosages salivaires*

Le cortisol salivaire a été dosé par deux techniques distinctes en fonction de l'étude considérée. Dans la première étude, il a été dosé par radioimmunoessai (Coat-A-Count, Diagnostic Products Corporation) avec un coefficient de variation intra-essai de 4% et une limite de sensibilité de 0.025 µg/dL. Dans la deuxième étude, il sera dosé par immunoessai (Salimetrics, LLC) avec un coefficient de variation intra-essai de 4% et une limite de sensibilité de 0.003 µg/dL.

## *iii. Dosages urinaires*

Les catécholamines urinaires ont été dosées par chromatographie liquide sous haute pression (HPLC).

# **b. Analyse des profils d'évolution des variables sanguines et salivaires**

## *i. En conditions basales*

Dans une des études de mon travail de thèse, afin de caractériser les profils diurnes d'ACTH, de cortisol total sanguin et de cortisol libre salivaire, nous avons déterminé les pentes de décroissance de l'acrophase matinale à la valeur minimale atteinte en soirée et les aires sous la courbe pour toute la période diurne (9 :00-21 :00), en matinée (9 :00-13 :00) et en soirée (20 :00-24 :00). L'activité pulsatile de ces hormones a été évaluée à l'aide du logiciel CSA (Chronobiological Series Analyzer <http://www.ibridgenetwork.org/uctech/chronobiological-series-analyzer-csa>) afin de déterminer le nombre de pic, leur durée et leur amplitude.

## *ii. Lors d'un test dynamique à la CRH*

La réponse de l'axe HHS à une injection de CRH est caractérisée par une augmentation rapide des concentrations de cortisol et d'ACTH après injection qui correspond à la phase initiale de la réponse pour atteindre un maximum suivi par une phase de récupération (Figure 40). Nous avons caractérisé la réponse globale de l'axe HHS via le calcul des aires sous la courbes incrémentales d'ACTH et de cortisol total et libre. La réactivité a été évaluée par le calcul de l'amplitude et de la pente d'augmentation des concentrations d'ACTH et de cortisol total et libre des valeurs basales pré-injection au maximum de la réponse. La capacité de récupération de l'axe HHS a été évaluée en examinant l'amplitude et la pente de décroissance des concentrations d'ACTH et de cortisol total et libre.

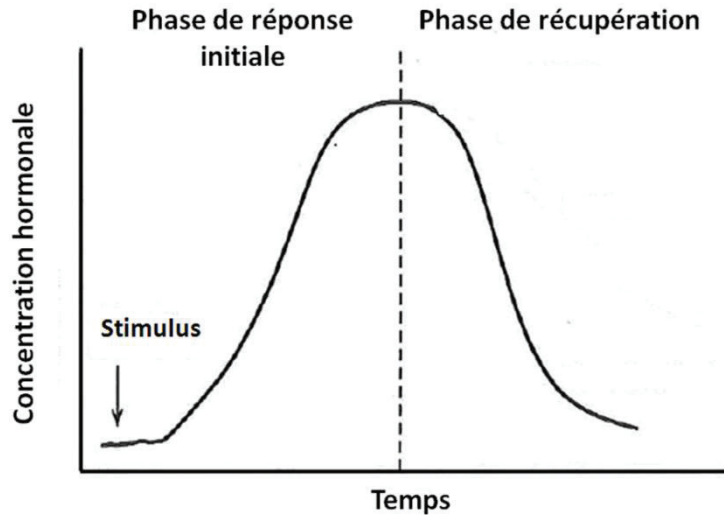


Figure 40 : Réponse de l'axe HHS à un challenge.

Adapté d'après Seeman et al.<sup>60</sup>

### iii. Lors d'un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale

Un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) a été réalisé dans l'une des deux études, après une nuit de jeûne. Classiquement, un test HGPO dure 120 minutes et comprend le dosage de glucose et d'insuline toutes les 30 minutes. Dans notre étude, nous avons poursuivi les prélèvements sanguins jusqu'à 300 minutes après l'ingestion du glucose afin d'évaluer également les réponses d'autres hormones impliquées dans le métabolisme glucidique (peptide C, cortisol, GLP-1, résistine, adiponectine), de certaines hormones impliquées dans la régulation neuroendocrinienne de l'appétit (leptine, ghréline totale et acylée, PYY, PP, GLP-1), ainsi que de déterminer certaines variables du métabolisme lipidique (cholestérol total, acides gras libres, triglycérides, HDL) et des mécanismes inflammatoires (CRP, IL10, IL1β...). Plus précisément, lors de notre HGPO, trois prélèvements sanguins ont été réalisés à 15 minutes d'intervalle (-30, -15, 0) afin de déterminer les concentrations à jeun des différents paramètres sanguins dosés. Immédiatement après le temps 0, le volontaire buvait une solution contenant 75g de glucose dilué dans de l'eau. Pendant les 30 premières minutes du test, des prélèvements sanguins ont été effectués toutes les 10 minutes (t10, 20, 30) puis toutes les 30 minutes jusqu'à t300.

Les concentrations à jeun de toutes les hormones ont été déterminées en réalisant la médiane des concentrations à t-30, t-15 et t0. Pour toutes les variables sanguines, nous avons déterminé les aires sous la courbe de t=0 à t=120 et à t=300 minutes. Nous avons également déterminé les variables suivantes :

- La tolérance au glucose par le calcul de l'aire sous la courbe de glucose.
- La sensibilité à l'insuline :
  - via la détermination de l'index HOMA<sup>341</sup> (homeostasis model assessment). Cet index a été calculé comme suit :  $\frac{[\text{Concentration de glucose (mmol/L)}] \times [\text{concentration insuline (mIU/L)}]}{22.5}$  sur les concentrations à jeun de glucose et d'insuline. Un index augmenté traduit une diminution de la sensibilité à l'insuline

- via le calcul de l'index de Matsuda <sup>342</sup> qui a pour avantage d'intégrer à la fois les concentrations d'insuline et de glucose à jeun mais également leur réponse à la charge orale de glucose :  $10\,000 / \text{racine carré}([\text{glycémie basale (mg/dl)} * \text{insulinémie basale (mU/L)}] * \text{glycémie moyenne postcharge} * \text{insulinémie moyenne postcharge})]$
- Le caractère monophasique ou biphasique des profils de glucose <sup>343</sup> qui pourrait être un facteur prédictif du risque de diabète de type 2 <sup>343-344</sup>. Une réponse monophasique était caractérisée par une augmentation graduelle de glucose suivie par une diminution au cours des 120 premières minutes du test. Une réponse biphasique était caractérisée par une augmentation graduelle des concentrations de glucose suivie par une diminution d'au moins 4.5 mg/dl suivit d'une deuxième phase d'augmentation d'au moins 4.5 mg/dl au cours des 120 premières minutes de test.
- La première phase de sécrétion insulinaire à l'aide de l'index de Stumvoll <sup>345</sup> comme suit :  $1283 + 1.829 * \text{ins30} - 138.7 * \text{gluc30} + 3.772 * \text{ins0}$
- La seconde phase de sécrétion insulinaire à l'aide d'un index développé par Stumvoll et al <sup>345</sup> :  $287 + 0.4164 * \text{ins30} - 26.07 * \text{gluc30} + 0.9226 * \text{ins0}$
- Les caractéristiques de la réponse de ghréline à l'ingestion de glucose <sup>163</sup> :
  - La valeur du maximum atteint dans les 40 minutes qui suivent l'ingestion du glucose
  - La valeur du nadir post ingestion définie comme la valeur minimale intervenant entre 40 et 240 minutes après ingestion de glucose
  - Le rebond définit comme la différence entre le nadir et le maximum atteint avant la fin du test.

### 3. Evaluation de la balance sympathovagale cardiaque

Les variations de l'activité du système nerveux autonome au niveau du cœur ont été estimées via l'analyse des variations de l'intervalle cardiaque inter-battement enregistrées via deux techniques distinctes. D'une part, les intervalles cardiaques inter-battements ont été enregistrés par cycle de 24h à l'aide d'électrodes collées sur la poitrine du volontaire (actiheart®). D'autre part, des ECG ont été obtenus lors des polysomnographies mais également pendant des enregistrements de veille. Ces derniers étaient d'une durée de 5 minutes pendant lesquelles les volontaires devaient fixer leur respiration au rythme donné par un métronome.

Une analyse spectrale a été réalisée sur l'ECG après avoir automatiquement détecté les pics R de chaque battement cardiaque de la période d'intérêt et après correction manuelle des erreurs de détection automatique. Les densités spectrales obtenues par une transformée de Fourier ont permis de calculer les rapports des densités spectrales LF/HF (basses fréquences (LF=0.04-0.14 Hz)/ hautes fréquences (HF=0.15-0.5 Hz)). Les hautes fréquences (HF) reflètent l'activité parasympathique du système nerveux autonome alors que les basses fréquences (LF) reflètent la combinaison de l'activité sympathique et parasympathique du système nerveux autonome. Le rapport LF/HF estime la balance sympatho-vagale de l'innervation cardiaque.

## 4. Evaluation de l'activité physique

### a. Caractérisation subjective

Les volontaires ont rempli des questionnaires d'activité physique validés <sup>346</sup> (annexe 4). Pour la plupart des activités courantes, des équivalents métaboliques ont été déterminés. Ceux-ci sont mis à jour régulièrement <sup>347</sup>. Etant donné qu'un équivalent métabolique (MET) équivaut à 1 kcal/kg.h ou 4.184 kJ/kg.h la dépense énergétique (EE) est déterminée comme suit :

$$EE \text{ (MJ)} = \text{MET h/jour} \times \text{poids (kg)} \times 4184/1000$$

*MET h/jour* : somme des équivalents métaboliques multipliés par le nombre d'heure passé à pratiquer chaque activité

*MJ* : Mégajoules

### b. Caractérisation objective

La deuxième technique utilisée pour caractériser l'activité physique et la dépense énergétique associée est l'actigraphie. Les volontaires ont porté en continu un actical® à la taille. Cet appareil comprend un accéléromètre et s'avère être un outil adapté pour l'étude de l'activité physique dans des conditions de vie habituelle. La dépense énergétique ainsi que les équivalents métaboliques ont été déterminés à l'aide d'algorithmes validés <sup>348</sup> d'après le nombre de coups détecté par l'appareil (figure 41).

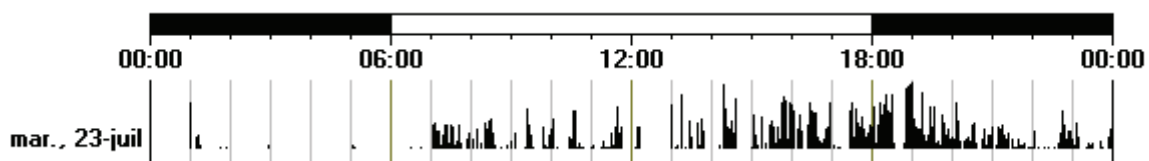


Figure 41 : exemple d'enregistrement actigraphique sur 24h.

*Les barres noires représentent l'intensité de l'activité. Données personnelles*

## 5. Evaluation de la prise alimentaire

### a. Caractérisation subjective

#### i. Echelle de faim

La faim, la motivation du volontaire à manger et la quantité de nourriture que le volontaire pourrait ingérer, ont été déterminées par un questionnaire validé comportant 6 items sous forme d'échelle visuelle analogique <sup>349</sup> (Figure 42). Pour chacun de ces items, le volontaire devait signaler par un trait sur la ligne de 10 cm le niveau éprouvé.

<b>1. <u>Au moment présent</u>, avez-vous faim ?</b>		
Pas du tout	Enormément	Score <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>2. <u>Au moment présent</u>, avez-vous soif ?</b>		
Pas du tout	Enormément	Score <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>3. <u>Au moment présent</u>, comment ressentez-vous votre estomac ?</b>		
Totalement vide	Extrêmement plein	Score <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>4. <u>Au moment présent</u>, comment est votre envie de manger ?</b>		
Pas forte du tout	Extrêmement forte	Score <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>5. <u>Quelle quantité de nourriture pourriez-vous manger au moment présent ?</u></b>		
Rien du tout	Une très grande quantité	Score <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>6. <u>Au moment présent</u>, ressentez-vous des nausées (envie de vomir)?</b>		
Pas du tout	Enormément	Score <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

**Figure 42 : Echelle de faim**  
Adapté d'après<sup>349</sup>

## ii. *Echelle d'appétit*

L'appétit des volontaires pour différentes catégories alimentaires (aliments sucrés, aliments salés, féculents, fruits, légumes, protéines et produits laitiers) a été évalué via un questionnaire validé comportant 7 items sous forme d'échelles visuelles analogiques<sup>350</sup> (Figure 43). Pour chacun des items, le volontaire devait signaler par un trait sur la ligne de 10 cm le niveau éprouvé.

1. <b><u>DES ALIMENTS SUCRES</u></b> comme du gâteau, des bonbons, des biscuits, de la crème glacée, des pâtisseries		
Pas du tout	Beaucoup	Score  _ _ _ _
2. <b><u>DES ALIMENTS SALES</u></b> comme des pommes chips, des cacahuètes ou autres noix salées, des olives		
Pas du tout	Beaucoup	Score  _ _ _ _
3. <b><u>DES FECULENTS</u></b> comme du pain, des pâtes, des céréales, des pommes de terre		
Pas du tout	Beaucoup	Score  _ _ _ _
4. <b><u>DES FRUITS &amp; JUS DE FRUIT</u></b>		
Pas du tout	Beaucoup	Score  _ _ _ _
5. <b><u>DES LEGUMES</u></b>		
Pas du tout	Beaucoup	Score  _ _ _ _
6. <b><u>DES PROTEINES (VIANDE, VOLAILLE, POISSON, OU ŒUF)</u></b>		
Pas du tout	Beaucoup	Score  _ _ _ _
7. <b><u>DES PRODUITS LAITIERS</u></b> comme du lait, du fromage, du yaourt		
Pas du tout	Beaucoup	Score  _ _ _ _

**Figure 43 : Echelle d'appétit**  
Adapté d'après <sup>350</sup>

### *iii. Carnet alimentaire*

Pendant 4 jours consécutifs, les volontaires ont rapporté la nourriture ingérée au petit déjeuner, au déjeuner, au dîner et lors de collations. Étant donné qu'il n'était pas demandé aux volontaires de peser leur nourriture, l'estimation des quantités a été réalisée à l'aide d'une table de référence du poids des aliments <sup>351</sup>. La prise calorique a ensuite été déterminée à l'aide d'une table validée de composition des aliments <sup>352</sup>.

### **b. Caractérisation objective : buffet à volonté**

Avant le début de l'étude chaque volontaire a choisi le contenu du buffet qui lui a été présenté au cours du protocole expérimental de façon à ce que toutes les catégories alimentaires soient représentées et que le volontaire soit susceptible de manger tous les aliments proposés. Chaque aliment a été présenté dans un contenant séparé et a été pesé avant et après consommation (Figure 44). Les volontaires ont eu accès au buffet pendant 45 minutes pendant lesquelles ils mangeaient à leur guise.



**Figure 44 : Exemple de buffet présenté aux volontaires**

La composition calorique des aliments a été déterminée d'après celle indiquée sur l'emballage des aliments et, si elle n'était pas disponible, d'après la table de composition validée <sup>352</sup>.

## **6. Mesures anthropométriques**

Le poids et l'indice de masse corporelle (poids/taille<sup>2</sup>) ont été évalués lors de chaque session expérimentale de chacune de nos études. Dans une de ces études, nous avons également mesuré le rapport taille/hanche pour l'évaluation de l'adiposité viscérale et avons caractérisé la composition corporelle par bioimpédance (Bodystat<sup>®</sup>). Cette méthode a été validée contre la méthode de référence qui est la mesure par DEXA <sup>353</sup>.



# **CHAPITRE I**

**Un manque de sommeil  
modifie l'activité spontanée et la  
réactivité de l'axe  
Hypothalamo-Hypophyso-  
Surrénalien**

**Soumis "The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism"**

**Adverse effects of sleep restriction on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy men.**

A Guyon<sup>1</sup>, M. Balbo<sup>2</sup>, L. L. Morselli<sup>3</sup>, E. Tasali<sup>3</sup>, R. Leproult<sup>3</sup>, E. Van Cauter<sup>3</sup>, K.

Spiegel<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université Claude Bernard Lyon 1 UMR 1028, Integrated Physiology and Physiology of Brain

Arousal Systems, 69008 Lyon, France

<sup>2</sup> Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Azienda Sanitaria Ospedaliera Santi Antonio e

Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria, Italy

<sup>3</sup> Sleep, Metabolism and Health Center, Department of Medicine, University of Chicago,

Illinois 60637

<sup>4</sup> Neuropsychology and Functional Neuroimaging Research Unit at the Center for Research in

Cognition and Neurosciences and the ULB Neuroscience Institute, Université Libre de

Bruxelles (ULB), Brussels, Belgium.

**Key words:** HPA axis; ACTH; total cortisol; free cortisol; sleep; circadian rhythmicity

**Corresponding author and person to whom reprint requests should be addressed:**

Karine Spiegel, PhD

Physiologie intégrée du système d'éveil

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon

INSERM U1028 - UMR 5292

Faculté de Médecine Lyon Est

Université Claude Bernard

8 avenue Rockefeller

69373 Lyon Cedex 08

FRANCE

Email: karine.spiegel@univ-lyon1.fr

Phone: +33 478 77 70 40

Fax: +33 478 77 71 50

## ***Abstract***

**Context:** Insufficient sleep is associated with increased morbidity and mortality. Alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis may underlie this link.

**Objective:** This randomized cross-over study examined the impact of restricted sleep on daytime profiles of ACTH and cortisol concentrations and on perceived stress.

**Methods:** Thirteen subjects participated in 2 laboratory sessions, involving either 2 nights of 10h bedtimes or 2 nights of 4h bedtimes. Sleep was polygraphically recorded during each night. After the second night of each condition, blood was sampled at 20-min intervals from 09:00 to 24:00 for assays of ACTH and total cortisol. Saliva samples were collected from 14:00 to 24:00 for assays of free cortisol. Perceived stress was scored at hourly intervals on 3 scales.

**Results:** Sleep restriction was associated with a 19% increase in ACTH levels ( $p<0.03$ ) that was correlated with the individual amount of sleep loss ( $r_{sp}=0.63$ ,  $p<0.02$ ). Levels of total cortisol levels were also elevated (+21%;  $p<0.11$ ). Pulse frequency was unchanged for both ACTH and cortisol. Morning levels of ACTH were higher after sleep restriction ( $p<0.04$ ), without concomitant elevation of cortisol levels. In contrast, evening levels of ACTH were unaffected while total and free cortisol increased by respectively, 30% ( $p<0.03$ ) and 200% ( $p<0.04$ ). Thus, the amplitude of the circadian cortisol decline was dampened (-21%;  $p<0.05$ ) by sleep restriction. Perceived stress was not elevated by sleep restriction.

**Conclusion:** The impact of sleep loss on HPA activity is dependent on time of day. Insufficient sleep dampens the circadian rhythm of cortisol, a major internal synchronizer of central and peripheral clocks.

## ***I. Introduction***

Reduced sleep duration, as a consequence of voluntary sleep restriction, insomnia or shift work is increasingly common in industrialized countries <sup>354-355</sup>. In addition to the adverse effects on alertness, performance and safety <sup>354-355</sup>, epidemiological and experimental evidence indicates that endemic sleep loss may adversely affect human health. Habitual short sleep, usually 6 hours or less in adults, has been linked in epidemiological studies to increased mortality and to increased prevalence and incidence of numerous pathological conditions including obesity, diabetes, cardiovascular diseases, vulnerability to infection, depression and anxiety <sup>12,199,256,299,356-359</sup>. The mechanisms by which sleep loss promotes these conditions remain unclear <sup>12,199,256,299,356-359</sup>. Because the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis regulates a wide range of physiologic processes, including metabolism, immune system, inflammatory responses, cardiovascular system, growth, reproduction and cognitive/brain functions <sup>360</sup>, and also because it has been reported to be affected by experimental sleep restriction, it stands for a putative key mediator of the adverse effect of short sleep on human health <sup>12,199,256,299,356-359</sup>.

Multiple studies have observed that sleep loss, either from acute partial or total sleep deprivation, as well as from recurrent sleep curtailment or insomnia, results in elevated evening cortisol levels <sup>266-267,273-274,276,288,290,361</sup>. The role of ACTH levels in this evening elevation of cortisol secretion has not been elucidated. A complete assessment of HPA axis requires the measurement of both ACTH and cortisol levels at frequent intervals across the day. Indeed, not only the levels of cortisol but also its variations according to time of day play a significant role in human health and disease <sup>362-363</sup>. Two studies have assessed ACTH and cortisol at different times of day in sleep-deprived subjects and they have yielded inconsistent results. One study found increased evening cortisol levels in the face of

unchanged ACTH levels after 5 nights of 4h in bed in comparison to 2 nights of 10h in bed<sup>276</sup>. The other examined the impact of 2 nights of 4h in bed versus 2 nights of 8h in bed and found no differences in either ACTH or cortisol<sup>277</sup>. To elucidate the impact of insufficient sleep on HPA activity, the present study used a randomized cross-over design to compare daytime and pulsatile variations of ACTH, total cortisol and free cortisol in healthy young subjects after 2 nights of 4h versus 10h in bed.

## ***II. Subjects and Methods***

### **1. Participants**

Volunteers were 13 healthy young men (age, 21 [20; 23] yrs; body mass index, 24,6 [21; 25] kg/m<sup>2</sup>) who took no medication and did not smoke. They were all within 10% of ideal body weight and had regular nocturnal bedtimes of 7 to 9 h. Subjects having traveled across time zones less than 4 weeks before the study were excluded.

### **2. Experimental protocol**

The protocol was approved by the University of Chicago Institutional Review and all participants gave written informed consent. As shown in Figure 1, the subjects participated in 2 laboratory sessions in randomized order. These sessions were conducted in the Clinical Research Center of the University of Chicago and spaced at least 6 weeks apart. During the week preceding each experimental session, the subjects were asked to conform to fixed bedtimes (23:00-07:00). They were asked not to deviate from this schedule by more than 30 min. Naps were not allowed. Wrist activity was monitored continuously to verify compliance. One of these experimental sessions involved 2 nights of 10h in bed (22:00-08:00; rested sleep condition) and 1 session involved 2 nights of 4h in bed (01:00-05:00; short sleep condition). Sleep was polygraphically recorded during each night. For each of the 2 experimental sessions, the first overnight stay began at 19:00 with a standard hospital

dinner and ended after breakfast, which was served at 08:00. The subjects were re-admitted in the early evening and, after receiving a standard hospital dinner at 19:00, they remained at bed rest until midnight the next day. After the second night and for both sleep conditions, bedtimes were at 24:00, blood and salivary samples were obtained at 20-min intervals from 09:00 to 0:00 and from 14:00 to 0:00, respectively, while meals were replaced by constant glucose infusion at a rate of 5 g/kg/24h. The subjects remained recumbent throughout the whole sampling procedure. Blood samples were obtained through a sterile heparin-lock catheter that was inserted in the forearm at 8:00 and that was kept patent with a slow drip of heparinized saline. Samples obtained during the first hour after catheter insertion were discarded to avoid the stress effect of the venipuncture on ACTH and cortisol levels. Measures of perceived stress were obtained at hourly intervals during sampling using the “tense” and “calm” subscales of the Visual Analog Scales for Global Vigor and Affect developed by Monk <sup>364</sup> and the five-point “nervous” subscale of the Positive Affect and Negative Affect Scale <sup>365</sup>.

### **3. Sleep recording**

Sleep was polygraphically recorded using a digital EEG acquisition system (Digitrace recording system, SleepMed Inc, Columbia, South Carolina). The recordings were scored at 30-sec intervals in stages wake, I, II, and III and REM (rapid eye movement) according to standard criteria <sup>366</sup>. Sleep onset and final awakening were defined as the time corresponding to the first and last 30-sec interval scored II, III or REM. The following variables were determined: time in bed (i.e. time interval separating lights off from lights on), sleep period (i.e. time interval separating sleep onset from morning awakening), total sleep time (i.e. SP – duration of intrasleep wake periods), sleep efficiency (i.e. total sleep time / time in bed \*100), sleep maintenance (i.e. sleep period / total sleep time \*100),

duration of REM sleep, duration of non-REM sleep (NREM, i.e. stages I + II + III), duration of light non-REM sleep (i.e. stages I + II), duration of slow wave sleep (SWS, i.e. stage III), and duration of wake after sleep onset (WASO).

#### **4. Assays**

Blood drawn from the indwelling catheter was collected on pre-chilled EDTA tubes for ACTH and on serum separator tubes for cortisol. After centrifugation at 4°C, plasma and serum aliquots were frozen at -20°C, until assay. Saliva samples were collected using a commercially available collection device (Salivette; Sarstedt Inc., Rommelsdorf, Germany). After being kept in a refrigerator until the end of the sampling period (<11h), they were centrifuged and frozen at -20°C, until assay. Plasma ACTH and serum cortisol were measured by immunochemiluminometric assay (Immulite, Siemens). The limit of sensitivity of the ACTH assay was 1pg / ml and the coefficient of intra-assay variation was ≤9.6%. The limit of sensitivity of the cortisol assay was 1.0 µg/dL and the coefficient of intra-assay variation was 5% on average, as previously reported <sup>363</sup>. Free cortisol in saliva was measured with a competitive solid-stage radioimmunoassay (Coat-A-Count, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA) according to the manufactures directions for saliva cortisol. The limit of sensitivity of the assay was 0.025 µg/dL and the coefficient of intra-assay variation was 4% on average. For each hormone, all samples from the same subject were measured in the same assay.

#### **5. Analyses of ACTH and cortisol profiles**

For plasma ACTH and serum cortisol, we calculated the areas under the curve (AUC) over the entire sampling period (overall AUC: 9:00-24:00), the morning AUC (9:00-13:00) and the evening AUC (20:00-24:00). For salivary cortisol, we calculated the AUC over the entire sampling period (14:00-24:00) and the evening AUC (20:00-24:00). Significant pulses of

individual plasma ACTH, serum cortisol and salivary cortisol profiles were identified and characterized using the ULTRA algorithm included in the Chronobiological series analyzer software (CSA; <http://www.ibridgenetwork.org/uctech/chronobiological-series-analyzer-csa>). A pulse was considered significant if both its increment and its decline exceeded, in relative terms, twice the intra-assay coefficient of variation.

## **6. Statistical analysis**

All group values are expressed as median [Q1; Q3]. Analyses were performed using the R software (<http://www.r-project.org>). We compared variables obtained in the 2 laboratory sessions using the Wilcoxon exact rank test. Correlations between changes in HPA axis and changes in sleep of the preceding night were examined using the Spearman coefficient. We calculated the relative changes from the 10h in bed condition to the 4h in bed condition for sleep or hormonal variables by using the ratios of the corresponding parameters for each subject and then derived the median [Q1; Q3] for the group. Statistical significance is assumed at p values <0.05.

## ***III. Results***

### **1. Sleep quantity and quality**

Table 1 summarizes the sleep variables during the 2 nights of each experimental session. The difference in total sleep time between the 2 sleep conditions averaged 5h16 [-5h27; -4h49] ( $p < 0.0003$ ). Sleep curtailment was achieved by a 3h28min [3h03min; 3h56min] decrease in the lighter stages of non-REM sleep (stages 1+2,  $p < 0.0003$ ) and a 1h35min [1h28min; 1h50min] decrease in REM sleep ( $p < 0.0003$ ). In contrast, the time spent in deep NREM sleep, i.e. SWS, was not enhanced by sleep restriction. As expected, variables quantifying sleep consolidation were all improved by bedtime restriction. Sleep efficiency and sleep maintenance were enhanced (+5 [1;8] %,  $p < 0.06$  and +3 [1;6] %,  $p < 0.03$ ), the time



spent in WASO was decreased (-24 [-32;-12] min,  $p<0.003$ ) and sleep latency was reduced (-14 [-29;-11] min,  $p<0.002$ ).

## 2. ACTH and cortisol profiles

Figure 2a shows the plasma ACTH, serum total cortisol and salivary free cortisol profiles in the 10h in bed and in the 4h in bed conditions. In comparison to the rested condition, overall daytime ACTH levels during short sleep were 19 [10; 24] % higher (AUC 09:00-0:00: 10551 [5575; 13821] vs 7481 [5104; 12418] pg/ml.min;  $p<0.03$ ) while we found only a trend for a similar increase (i.e. +21 [-6; +41] %) in total cortisol (6844 [6308; 7324] vs 4826 [4519; 7240]  $\mu$ /dl.min,  $p<0.11$ ) (Figure 1b). While the rate of decline of serum or salivary cortisol was unaffected by the sleep condition ( $p=0.84$  and  $p=0.64$ , respectively), the rate of the ACTH decline across the day tended to be faster (-0.6 [-0.9 ; -0.4] vs -0.4 [-0.7 ; -0.3] pg.ml<sup>-1</sup>/h,  $p<0.06$ ) after 2 nights of 4h in bed as compared to 2 nights of 10h in bed.

Subsequent analyses therefore sought to determine if sleep loss had a different effect on ACTH and cortisol levels according to time of day. The shaded areas on Figure 2 illustrate the plasma ACTH, serum total and salivary free cortisol AUCs during the first and last 4 hours of sampling (9:00-13:00 and 20:00-0:00, respectively) in the 2 sleep conditions. We found that sleep restriction was associated with an increase in morning ACTH levels by 10% [+3%;+45%] (AUC 9:00-13:00: 3828 [2094;4491] vs 2504 [2008;3444] pg/ml.min,  $p<0.04$ ; Fig 2c), without significant elevation of morning total cortisol levels (AUC 9:00-13:00: 2429 [2059;2580] vs 2006 [1642;2310]  $\mu$ /dl.min,  $p=0.27$ ; Fig 2c). In contrast, in the evening, sleep loss was associated with an increase in total cortisol levels (+30 [20; 119] % (AUC 20:00-0:00: 1026 [865;1326] vs 642 [522;880]  $\mu$ g/dl.min,  $p<0.03$ , Fig 2d) while ACTH levels were unaffected (AUC 20:00-0:00: 1396 [854;2458] vs 1389 [734;2256] pg/ml.min;  $p=0.22$ : Fig 2d). As a consequence, the amplitude of the circadian decline of total cortisol levels

across the daytime, estimated as the ratio [morning mean levels]/[evening mean levels], was decreased by 21 [-45;-4] % when the subjects were sleep restricted ( $p<0.05$ ) while this estimate of circadian amplitude was unchanged for ACTH. Evening levels of free cortisol were increased twofold during short sleep (AUC 20:00-0:00: 120 [73;170] vs 63 [36;85] ng/ml.min,  $p<0.04$ ), while the increase in total cortisol during the same time period, while significant, was only 30 [20;119] %.

Table 2 shows the results of the pulse analysis. Over the entire sampling period, the number of ACTH pulses as well as the number and characteristics of pulses of total and free cortisol were unaffected by the sleep condition. The trough and peak values of the ACTH pulses were enhanced in the sleep restriction condition as compared to the rested condition (+17 [-12;+49] %;  $p<0.05$  and +21 [-0.3 ;+33] %;  $p<0.05$ , respectively) and the magnitude of these changes were correlated to the overall increase in daytime ACTH levels during sleep loss ( $r_{Sp}=0.79$ ,  $p<0.003$  and  $r_{Sp}=0.74$ ,  $p<0.01$ , respectively).

### **3. Correlations between sleep variables and hormones of the HPA axis**

We sought to determine whether the subjects who had the largest difference in total sleep time and sleep stages amounts between the 2 sleep conditions also experienced the largest changes in HPA axis. We found that the reduction in total sleep time from the 10h to the 4h in bed condition was correlated with the increase in the overall daytime levels of ACTH, but not of total or free cortisol ( $r_{Sp}=0.64$ ,  $p<0.02$ ,  $r_{Sp}=-0.27$ ,  $p=0.36$  and  $r_{Sp}=-0.20$ ,  $p=0.52$ , respectively).

### **4. Measures of perceived stress**

Figure 3 illustrates the profiles of hourly scores of three scales assessing self-perceived stress in the 2 experimental sessions. The mean scores between 9:00 and 0:00

obtained for the items “calm”, tense” and “nervous” were similar in both sleep conditions (7 [5;8] vs 7 [6;8],  $p=0.42$ ; 2 [1;3] vs 2 [1;3],  $p=0.15$  and 1 [1;1] vs 1 [1;1],  $p=0.34$ ; respectively). Similar results were obtained when we focused on scores obtained in the morning (9:00-13:00: 7 [6;8] vs 7 [6;8]  $p=0.27$ , 2 [1;3] vs 2 [1;3],  $p=0.27$ , 1 [1;2] vs 1 [1;2],  $p=0.5$ ) or in the evening (20:00-0:00;  $p>0.34$ ). Thus, when sleep was restricted, the subjects did not perceive the extra hours of enforced wakefulness as stressful.

#### ***IV. Discussion***

The present study examined the effects of restricted sleep, as compared to a rested condition, on the spontaneous activity of the HPA axis. By simultaneously assessing at frequent intervals during the daytime period the levels of ACTH, total cortisol and free cortisol, the biologically active form of cortisol, this study provides, to the best of our knowledge, the most complete assessment of human HPA functioning during sleep loss so far. We found that 2 nights of 4h in bed were associated with spontaneous HPA axis hyperactivity, as overall daytime levels of ACTH were increased by 19% and total cortisol tended to increase by 21%. Sleep loss therefore acts as a mild stressor, although it is not perceived so, since measures of perceived stress remained unaffected by sleep loss. In addition to this overall mild hyperactivity, we found that sleep loss differently affected ACTH and cortisol levels according to the time of day. The resulting daily variations of cortisol are characterized by an increase in evening total cortisol levels (+30%) that is especially marked (+200%) for the biologically active form of cortisol. These alterations are likely to be the consequence of an alteration in the circadian modulation of the sensitivity of the adrenals to ACTH together with a reduced production of corticosteroid-binding globulin. These elevated cortisol levels at a time when cortisol is usually low are very likely to adversely affect the numerous physiological processes modulated by the final product of the HPA axis.

Importantly, this elevation of evening cortisol levels after sleep restriction resulted in a more than 20% dampening of the circadian variation of this major internal synchronizing signal.

An important and novel result of our study is the increased overall daytime ACTH levels in a state of sleep loss. The only 2 studies that previously assessed ACTH at regular intervals during a prolonged period of time in humans yielded negative results. Blood levels of ACTH and cortisol were measured hourly from 8:00 to 23:00 in the first study<sup>277</sup> and at 09:00 and then every 2 hours from 10:00 to 20:00 in the second study<sup>276</sup>. While the first study reported no change for both cortisol and ACTH levels whether the subjects were allowed 2 nights of 4h in bed or 2 nights of 8h in bed<sup>277</sup>, the second study reported increased cortisol levels, but unchanged ACTH levels, after 5 nights of 4h in bed in comparison to 2 nights of 10h in bed<sup>276</sup>. The fact that these studies sampled ACTH 3 to 6 times less frequently than in our study is a likely explanation of the contradictory results<sup>276,277</sup>. The elevated ACTH levels that we report here in healthy men during sleep loss are in line with rodent studies that showed increased ACTH after total sleep deprivation or recurrent partial sleep restriction<sup>367</sup>. The mechanisms by which sleep loss activates ACTH release is likely to involve increased brain CRH levels, rather than increased pituitary sensitivity to CRH, as rodents studies have reported enhanced brain synthesis and release of CRH<sup>368-370</sup>, but also reduced CRH binding in the pituitary<sup>368</sup> after acute and chronic sleep restriction. This stimulation of CRH release when wakefulness has to be extended could be mediated by up-regulation of neuropeptides involved in the regulation of both energy homeostasis and HPA axis activity<sup>371</sup>. Among them, the orexinergic system and ghrelin, an orexigenic hormone produced predominantly by the stomach, are of particular interest in the context of this study. Orexins are synthesized by neurons in the lateral hypothalamus and stimulate arousal and feeding<sup>372-373</sup>. The orexin system has been shown to be overactive when sleep deprivation is behaviorally

enforced <sup>329-331</sup>. In lean young men, experimental sleep restriction under conditions of similar caloric intake and physical activity, as performed in this study, up-regulates the orexigenic hormone ghrelin <sup>318</sup>. Interestingly, in animals, intracerebroventricular injection of orexins activate the HPA axis by increasing CRH release in the PVN and, in healthy subjects, intravenous injection of ghrelin increases ACTH and cortisol <sup>371</sup>. Taken together, the data suggest that an up-regulation of the systems linking arousal and energy homeostasis regulation is likely to be an important contributor of the activation of the HPA axis following sleep restriction. Consistent with our previous study of 6 nights of sleep restriction <sup>266</sup>, we found that levels of perceived stress in the present study remained low and were not affected by sleep loss. This finding suggests that the enhanced ACTH levels observed after restricted sleep in our healthy young participants is more likely to be the consequence of such indirect mechanisms rather than from a stimulation of the stress response. However, under real life conditions, outside of the laboratory where the only challenge that our participants had to meet was to comply with the protocol, it is quite possible that sleep restriction may involve an increased response to the daily life stressors.

Another new finding of the present study is that sleep loss differently affected ACTH and cortisol levels according to the time of day; ACTH was increased in the morning in face of unchanged cortisol levels while total and free cortisol were increased in the evening in face of unchanged ACTH levels. These results suggest that adrenal sensitivity to ACTH is reduced in the morning and, as previously suggested by others <sup>276</sup>, enhanced in the evening in a state of sleep loss. While we and others have hypothesized that the elevated evening cortisol levels may reflect altered HPA axis recovery from the circadian-driven morning stimulation <sup>266-267,288</sup>, the present findings demonstrate that changes in the sensitivity of the adrenals to ACTH may also be involved. As a consequence, although the amplitude of the

circadian decline of ACTH levels across the daytime was unaffected after 2 restricted nights, the circadian decline of total cortisol was decreased by 21%. This reduced circadian amplitude of glucocorticoid exposure is certainly underestimated since evening levels of free cortisol reached a striking 200% increase while evening levels of total cortisol were increased by only 30%. The mechanisms responsible for the difference in the impact of sleep loss on total versus free cortisol levels could include a reduced production of corticosteroid-binding globulin in the evening during sleep loss <sup>360</sup>. Irrespective of the underlying mechanisms, the large increase in evening free cortisol levels indicates that insufficient sleep may have a major impact on the multitude of physiological processes modulated by circulating glucocorticoids <sup>360</sup>. As such, the modest, but recurrent elevations in cortisol when cortisol levels are usually low are likely to favor, especially in vulnerable subjects, mental or metabolic illnesses <sup>363,374</sup>. The dampening of the circadian rhythmicity of circulating glucocorticoids is also likely to play a pivotal role in the deleterious impact of insufficient sleep. Indeed, the robust rhythm in circulating cortisol levels is believed to serve as a major internal synchronizer between the central circadian pacemaker in the suprachiasmatic nucleus and the peripheral clocks identified in many, if not all, peripheral tissues, and evidence is rapidly accumulating to indicate that misalignment between central and peripheral clocks has a host of adverse effects, including increasing the risk for obesity and type 2 diabetes <sup>375</sup>. This hypothesis is consistent with recent studies that have shown that lack of sleep alters the phase and the amplitude of circadian-driven rhythms <sup>303,376</sup>.

Our study has some limitations. First, the sample size is small. Second, we studied only young men and the data cannot, therefore, be extrapolated to the general population. This study also has several strengths. First, we used a randomized cross-over design. Second, we assessed both ACTH and cortisol, therefore allowing a complete assessment of HPA axis.

Third, we collected blood and saliva samples at frequent intervals throughout the day, allowing us to evaluate the effects of sleep loss on both the pulsatile characteristics of these hormones and on their variations according to the time of day. Fourth, we evaluated free cortisol, the biologically active form of cortisol, in addition to total cortisol.

In conclusion, we found that 2 nights of sleep restriction were accompanied with significant disturbances in the spontaneous activity of the HPA axis, including a modest hyperactivation over the entire daytime period, a dampening of the cortisol daily circadian variations, and markedly elevated free cortisol levels at a time when cortisol secretion is usually quiescent. Irrespective of the underlying mechanisms, these alterations in HPA functioning may mediate the association between short sleep and increased mortality and morbidity for various pathological conditions, including obesity, diabetes, cardiovascular diseases, vulnerability to infection, depression and anxiety.

### **Acknowledgments**

The authors thank Mireille Balériaux from the Université Libre de Bruxelles (Belgium) for expert performance of hormonal assays. The authors also thank the subjects for participating in the study and the nursing and dietary staff of the University of Chicago Clinical Resource Center for their assistance.

## V. Figures and tables

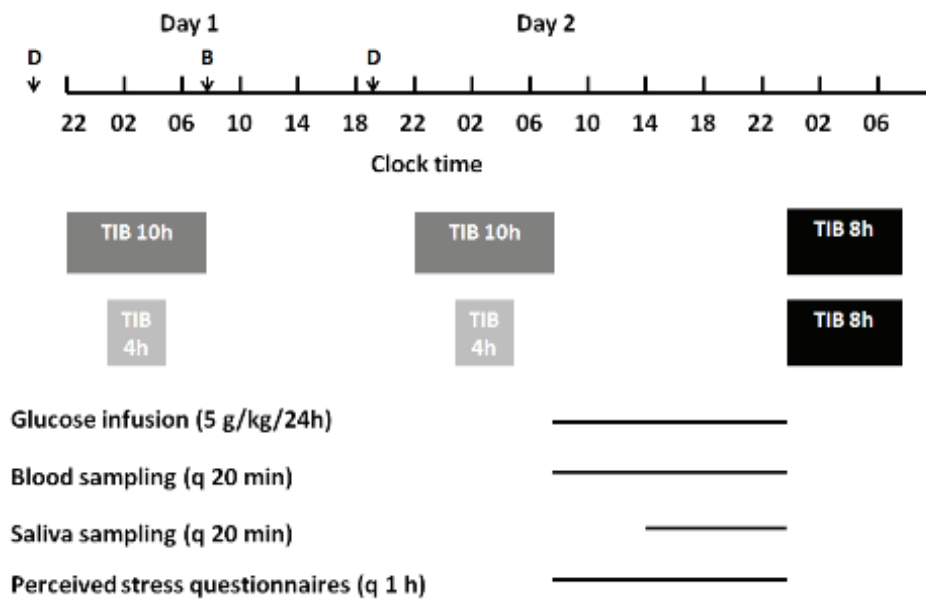
	10h in bed	4h in bed	P level
Total sleep time (min)	536 [514; 546]	226 [225; 230]	0.0002
Sleep latency (min)	24 [22; 37]	12 [8; 15]	0.001
Sleep efficiency (%)	89 [86; 91]	94 [92; 95]	0.06
Sleep maintenance (%)	94 [94; 97]	99 [98; 99]	0.02
<b>Time spent in sleep stages (min)</b>			
WASO	8 [14; 33]	3 [2; 4]	0.0002
Light NREM	329 [278; 338]	118 [69; 146]	0.0002
SWS	82 [33; 90]	65 [43; 120]	0.72
REM	138 [118; 155]	35 [30; 48]	0.0002

**Table 1:** Mean sleep characteristics of the two nights of the 2 experimental sessions. Wilcoxon p values are reported in the right column. WASO : wake after sleep onset. Light NREM : lighter stages of non REM sleep (i.e. stages 1+2). SWS : deepest stage of non REM sleep (i.e. stage 3). REM : rapid eye movement sleep.

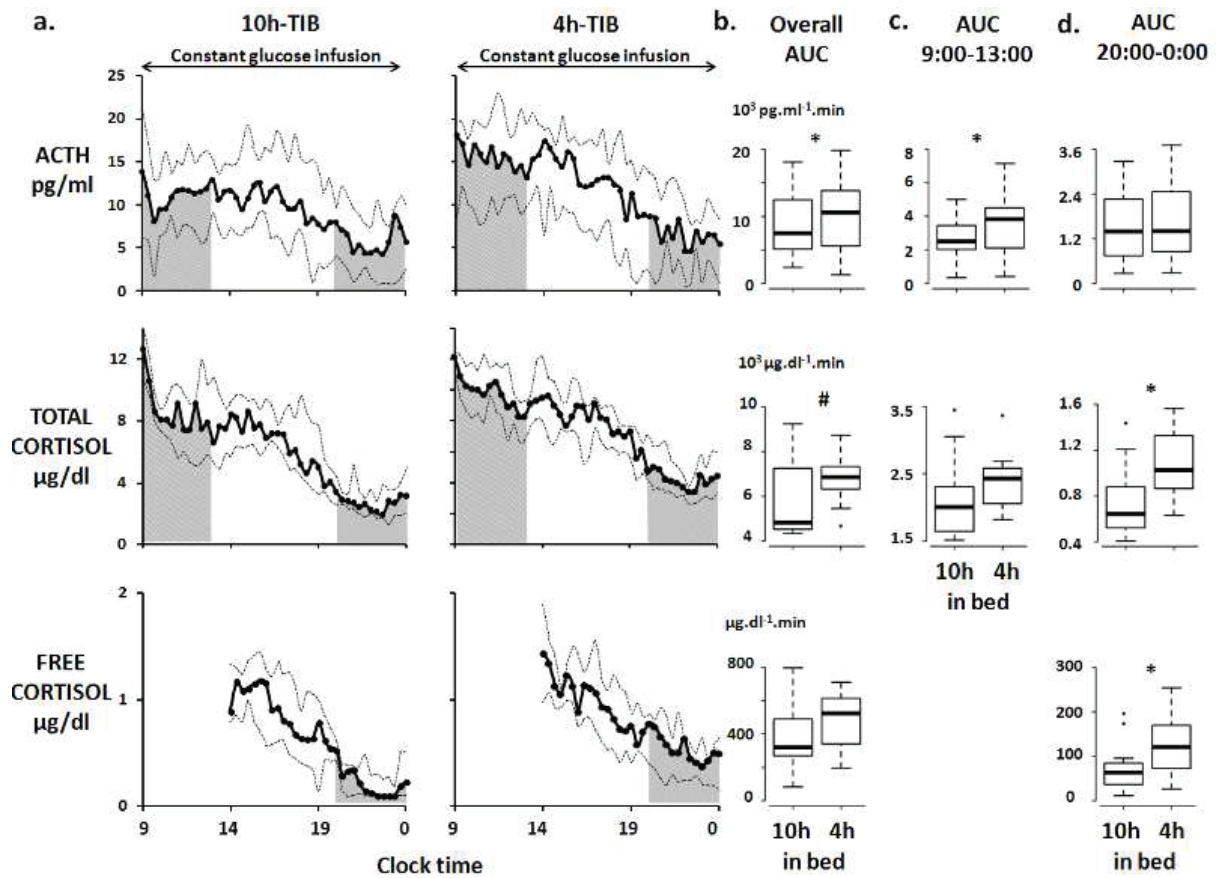


	Overall daytime period		
	10h in bed	4h in bed	p value
<b>Plasma ACTH</b>			
Number of peaks	8 [5; 9]	9 [5; 9]	0.86
Trough value (pg/ml)	5 [3; 8]	10 [4; 13]	<b>0.04</b>
Peak value (pg/ml)	11 [9; 17]	15 [9; 21]	<b>0.05</b>
Absolute increment (pg/ml)	7 [4; 7]	7 [6; 8]	0.64
<b>Serum total cortisol</b>			
Number of peaks	6 [5; 7]	7 [6; 8]	0.23
Trough value (µg/dl)	5 [4; 7]	6 [5; 7]	0.31
Peak value (µg/dl)	7 [7; 11]	9 [9; 10]	0.22
Increment (µg/dl)	3 [2; 3]	3 [3; 4]	0.24
<b>Salivary free cortisol</b>			
Number of peaks	5 [3; 7]	5 [4; 6]	0.74
Trough value (µg/dl)	0.6 [0.4; 0.8]	0.6 [0.4; 0.8]	0.97
Peak value (µg/dl)	1.0 [0.7; 1.2]	0.9 [0.7; 1.1]	0.83
Increment (µg/dl)	0.3 [0.2; 0.5]	0.3 [0.2; 0.4]	0.58

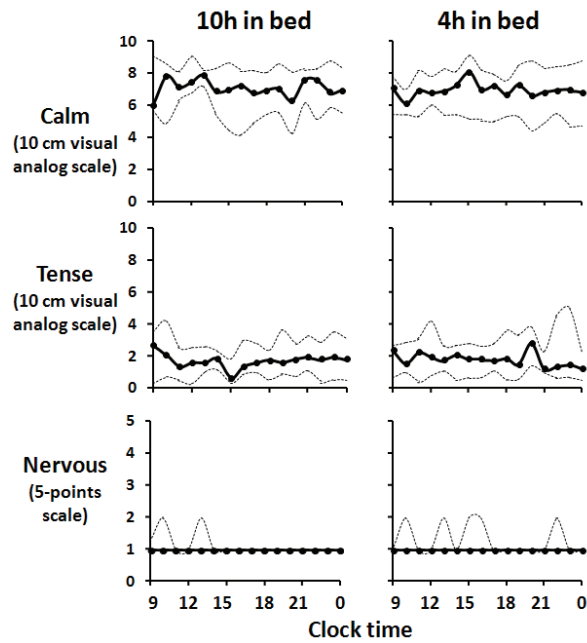
**Table 2:** Pulse characteristics of plasma ACTH, serum total cortisol and salivary free cortisol and during the overall sampling period, i.e. from 9:00 to 0:00 for ACTH and total cortisol and from 14:00 to 0:00 for free cortisol, in the 10h and 4h in bed conditions. Data are expressed as median [Q1; Q3]. a:  $p < 0.02$ , b:  $p < 0.03$ , c:  $p < 0.05$ , d:  $p < 0.10$ .



**Figure 1 :** Schematic representation of the experimental protocol. Subjects participated to 2 experimental sessions presented in randomized order: 1 session involved 2 nights of 10h in bed (dark grey bars) and 1 session involved 2 nights of 4h in bed (light grey bars). Sleep was polygraphically recorded during each night. After the second night of each experimental session and for both sleep conditions, bedtimes were at 24:00, blood and salivary samples were obtained at 20 minutes intervals from 09:00 to midnight and from 14:00 to midnight, respectively, while meals were replaced by constant glucose infusion at a rate of 5 g/kg/24 hrs and measures of perceived stress were obtained at hourly intervals.



**Figure 2:** **a.** Plasma ACTH, serum total cortisol and salivary free cortisol profiles after 2 nights of 10h in bed (left panels) and after 2 nights of 4h in bed (right panels). The solid lines represent the median, the dotted lines represent Q1 and Q3. **b.** AUCs of plasma ACTH, serum total cortisol and salivary free cortisol for the entire sampling period (Overall AUC; 09:00-24:00 for plasma ACTH and serum total cortisol, 14:00-24:00 for salivary free cortisol). **c.** AUCs of plasma ACTH, serum total cortisol and free salivary cortisol between 09:00 and 13:00 (Morning AUC). **d.** AUCs of plasma ACTH, serum total cortisol and salivary free cortisol between 20:00 and 0:00 (Evening AUC). \*:  $p < 0.05$ , #:  $p < 0.10$ . AUC: area under the curve.



**Figure 3:** Hourly scores on the visual analog scale for calm, the visual analog scale for tense, and the five-point scale for nervous after 2 nights of 10h in bed (left panels) and after 2 nights of 4h in bed (right panels). The solid lines represent the median and the dotted lines represent Q1 and Q3. There were no significant effects of bedtime duration on any of these three markers of self-perceived stress.

## En préparation

### Effects of restricted sleep on pituitary-adrenocortical response to CRH injection in healthy men

A Guyon<sup>1</sup>, L. L. Morselli<sup>2</sup>, M. Balbo<sup>3</sup>, E. Tasali<sup>2</sup>, R. Leproult<sup>2,4</sup>, E. Van Cauter<sup>2</sup>, K. Spiegel<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université Claude Bernard Lyon 1 UMR 1028, Integrated Physiology and Physiology of Brain Arousal Systems, 69008 Lyon, France

<sup>2</sup> Sleep, Metabolism and Health Center, Department of Medicine, University of Chicago, Illinois 60637

<sup>3</sup> Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Azienda Sanitaria Ospedaliera Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria, Italy

<sup>4</sup> Neuropsychology and Functional Neuroimaging Research Unit at the Center for Research in Cognition and Neurosciences and the ULB Neuroscience Institute, Université Libre de Bruxelles (ULB), Brussels, Belgium.

## ***Abstract***

**Context:** Short sleep and stress are hallmarks of modern society. The effect of short sleep on the capacity of the human organism to face a challenge is unknown.

**Objective:** This study examined the impact of restricted sleep on response of the HPA axis to exogenous challenge.

**Methods:** Eleven healthy young subjects participated in 2 randomized laboratory sessions, involving either 2 nights of 10h in bed or 2 nights of 4h in bed. Sleep was polygraphically recorded during each night. After the second night of each sleep condition, an injection of ovine CRH (oCRH; 1 $\mu$ g/kg body weight) was performed at 18:00 while blood samples were obtained at 20-min intervals from 09:00 to 24:00 for the measurement of ACTH and total cortisol and saliva samples were collected from 14:00 to 24:00 for assays of free cortisol. Meals were replaced by constant glucose infusion at a rate of 5 g/kg/24h.

**Results:** Sleep restriction was associated with a 37% increase in daytime ACTH levels prior to CRH injection ( $p<0.03$ ). The ACTH incremental area under the curve (iAUC) after CRH injection was reduced by 25% ( $p<0.002$ ), indicating decreased pituitary sensitivity to CRH during sleep loss. A trend for a similar reduction in total cortisol iAUC was observed (-21 %;  $p=0.08$ ) while free cortisol iAUC was unaffected. The decreases in ACTH and total cortisol iAUCs after CRH injection were correlated with the individual amount of sleep loss ( $r_{sp}=-0.62$ ,  $p<0.05$  and  $r_{sp}=-0.71$ ,  $p<0.02$ ). The rate of decrease of total cortisol levels after CRH injection, i.e. an index of HPA recovery, was reduced by 28% ( $p<0.02$ ).

**Conclusion:** 2 nights of sleep restriction are accompanied with a mild activation of the spontaneous activity of the HPA axis and with significant disturbances in the response of the HPA axis to a challenge. These findings indicate that sleep loss alters the regulation of the HPA axis at multiple levels.

## ***1. Introduction***

Reduced sleep duration, as a consequence of voluntary sleep restriction, insomnia or shift work is increasingly common in industrialized countries <sup>354-355</sup>. Life in industrialized countries is also characterized with increased stress from social- and work-related challenges and demands. Short sleep has been found to elevate traditional markers of stress, such as cortisol, and may, therefore, exacerbate the stress response. The relationship between stress and disturbed sleep is bidirectional as elevated cortisol levels are likely to disturb sleep <sup>377</sup>. As such, insufficient sleep and elevated cortisol are involved in a feedforward cascade of negative events that, if maintained in the long term, will eventually adversely affect health. In accordance with this hypothesis, epidemiological evidence have linked habitual short sleep, usually 6 hours or less in adults, to increased mortality and to increased prevalence and incidence of numerous pathological conditions including obesity, diabetes, cardiovascular diseases, vulnerability to infection, depression and anxiety <sup>12,199,208,256,299,356,358-359,378</sup>. Disturbed and short sleep are also linked to sickness absence, burnout syndrome and increased health care consumption <sup>377</sup> and have been suggested as a mediator of the relationship between low socioeconomic status and poor health <sup>379</sup>. Because the Hypothalamic–Pituitary–Adrenal (HPA) axis is involved in widespread body processes, including metabolism, immune system, inflammatory responses, cardiovascular system, growth, reproduction and cognitive / brain functions, it stands for a putative key mediator of the adverse effect of short sleep on human health <sup>12,299,357,359-360,378</sup>.

In humans, sleep loss, either from acute partial or total sleep deprivation, as well as from recurrent sleep curtailment or insomnia, results in elevated evening cortisol levels on the following day, often associated with a slower decline across the day <sup>266-267,273-274,276,288,290,361</sup>. It has been hypothesized that these alterations reflect altered HPA axis recovery from the

circadian-driven morning stimulation, i.e. impaired glucocorticoid negative feedback<sup>266-267,288</sup>, rather than a direct stimulatory effect of the lack of sleep on HPA axis activity. Animal studies, however, have pointed towards a direct stimulatory effect of sleep loss on the HPA axis as well as to modifications of the HPA axis response to exogenous challenge<sup>380-382</sup>. Consistent with the animal data, a recent human report provided evidence for an up-regulation of the HPA axis during sleep loss as daytime ACTH levels, and especially in the morning hours, were found to be increased<sup>383</sup>. In contrast, no human study to date has assessed the impact of an exogenous challenge on the overall response, reactivity (*i.e.* amplitude and rate of increase from baseline to peak) and recovery (*i.e.* amplitude and rate of recovery from stimulation) of the HPA axis in a state of sleep loss. The present study examined the impact of restricted sleep on the overall response, reactivity and recovery of the HPA axis to a standard ovine corticotropin-releasing hormone (oCRH) stimulation test by assessing ACTH, total and free cortisol at 20 min intervals from 18:00 to 24:00. ACTH, total and free cortisol levels were also assessed pre-CRH injection, i.e. from 9:00 to 18:00, to evaluate the spontaneous activity of the HPA axis.

## ***II. Subjects and Methods***

### **1. Participants**

Volunteers were 11 healthy young men (age, 21 [21; 24] yrs; body mass index, 24.3 [21.2; 25.3] kg/m<sup>2</sup>) who took no medication and did not smoke. They were all within 10% of ideal body weight and had regular nocturnal bedtimes of 7 to 9 h. Subjects having traveled across time zones less than 4 weeks before the study were excluded.



## **2. Experimental protocol**

The protocol was approved by the University of Chicago Institutional Review and all participants gave written informed consent. As shown in Figure 1, the subjects participated in four randomized experimental sessions. These sessions were conducted in the Clinical Research Center at the University of Chicago and spaced at least 6 weeks apart. During the week preceding each experimental session, the subjects were asked to conform to fixed bedtimes (23:00-07:00). They were asked not to deviate from this schedule by more than 30 min. Naps were not allowed. Wrist activity was monitored continuously to verify compliance. Two of these experimental sessions involved 2 nights of 10h in bed (22:00-08:00; rested sleep condition) and 2 sessions involved 2 nights of 4h in bed (01:00-05:00; short sleep condition). Sleep was polygraphically recorded during each night. For each sleep condition, an injection of either saline or oCRH ( $1\mu\text{g}$  / kg body weight) was performed at 18:00 after the second night, a time at which we anticipated that ACTH and cortisol levels would be relatively low. CRH was injected within 30 sec after the 18:00 sample was collected. For each of the 2 experimental sessions, the first overnight stay began at 19:00 with a standard hospital dinner and ended after breakfast, which was served at 08:00. The subjects were re-admitted in the early evening and, after receiving a standard hospital dinner at 19:00, they remained at bed rest until midnight the next day. After the second night and for both sleep conditions, bedtimes were at 24:00, blood and salivary samples were obtained at 20 minutes intervals from 09:00 to 0:00 and from 14:00 to 0:00, respectively, while meals were replaced by constant glucose infusion at a rate of 5 g/kg/24h. The subjects remained recumbent throughout the whole sampling procedure. Blood samples were obtained through a sterile heparin-lock catheter that was inserted in the forearm at 8:00 and that was kept patent with a slow drip of heparinized saline. Samples obtained during the first hour after catheter

insertion were discarded to avoid the stress effect of the venipuncture on ACTH and cortisol levels.

### **3. Sleep recording**

Sleep was polygraphically recorded using a digital EEG acquisition system (Digitrace recording system, SleepMed Inc, Columbia, South Carolina). The recordings were scored at 30-sec intervals in stages wake, NI, NII, and NIII and REM (rapid eye movement) according to standard criteria <sup>366</sup>. Sleep onset and final awakening were defined as the time corresponding to the first and last 30-sec interval scored II, III or REM. The following variables were determined: time in bed (i.e. time interval separating lights off from lights on), sleep period (i.e. time interval separating sleep onset from morning awakening), total sleep time (i.e. SP – duration of intrasleep wake periods), sleep efficiency (i.e. total sleep time / time in bed \* 100), sleep maintenance (i.e. sleep period / total sleep time \* 100), duration of rapid eye movement (REM) sleep, duration of non-REM sleep (NREM, i.e. stages NI + NII + NIII), duration of light non-REM sleep (i.e. stages NI + NII), duration of slow wave sleep (SWS, i.e. stage NIII), and duration of wake after sleep onset (WASO).

### **4. Assays**

Blood drawn from the indwelling catheter was collected on pre-chilled EDTA tubes for ACTH and on serum separator tubes for cortisol. After centrifugation at 4C, plasma and serum aliquots were frozen at -20 C, until assay. Saliva samples were collected using a commercially available collection device (Salivette (Sarstedt Inc., Rommelsdorf, Germany). After being kept in a refrigerator until the end of the sampling period (< 11h), they were centrifuged and frozen at -20 C, until assay. Plasma ACTH and serum cortisol were measured by immunochemiluminometric assay (Immulite, Siemens). The limit of sensitivity of the ACTH assay was 1 pg / ml and the coefficient of intra-assay variation was ≤ 9.6%. The limit

of sensitivity of the cortisol assay was 1.0 µg/dL and the coefficient of intra-assay variation was 5% on average, as previously reported<sup>363</sup>. Free cortisol in saliva was measured with a competitive solid-stage radioimmunoassay (Coat-A-Count, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA) according to the manufactures directions for saliva cortisol. The limit of sensitivity of the assay was 0.025 µg/dL and the coefficient of intra-assay variation was 4 % on average. For each hormone, all samples from the same subject were measured in the same assay.

## **5. Analyses of ACTH and cortisol profiles**

We calculated the area under the curve (AUC) of plasma ACTH, serum total cortisol and salivary free cortisol levels over the period preceding oCRH injection (9:00-18:00 for plasma ACTH and serum cortisol and 14:00-18:00 for salivary cortisol). The ACTH and cortisol responses to oCRH injection were assessed by the total AUC (tAUC) and by the incremental AUC (iAUC), which is the tAUC minus the respective prechallenge basal levels. Given the pulsatile nature of ACTH and cortisol secretion, we used the mean of the 4 samples preceding CRH injection (17:00, 17:20, 17:40, 18:00) for a more accurate assessment of the baseline. We also calculated indexes of HPA reactivity and recovery. Although pulse analysis revealed a biphasic ACTH and cortisol response to CRH for most of the subjects, we calculated indexes of HPA recovery from the first pulse only because ACTH, total and free cortisol values had not return to baseline at midnight for 3, 6 and 4 out of the 11 subjects, respectively, therefore greatly reducing statistical power for the examination of full recovery. Indexes of HPA reactivity therefore included the increment and rate of increase from the baseline to the maximum, and indexes of HPA recovery included the decrease and the rate of decline from the maximum to the inter-peak trough. As 2 subjects out of the 11 exhibited a monophasic response, indexes of HPA recovery were performed with n=9.

Significant pulses of individual ACTH, total and free cortisol profiles were identified and characterized using the ULTRA algorithm included in the Chronobiological series analyzer software (CSA; <http://www.ibridgenetwork.org/uctech/chronobiological-series-analyzer-csa>). A pulse was considered significant if both its increment and its decline exceeded, in relative terms, twice the intra-assay coefficient of variation.

## **6. Statistical analysis**

All group values are expressed as median [Q1; Q3]. Analyses were performed using the R software (<http://www.r-project.org>). We compared variables obtained in the 2 laboratory sessions using the Wilcoxon exact rank test. Correlations between changes in HPA axis and changes in sleep of the preceding night were examined using the Spearman coefficient. We calculated the relative changes from the 10h in bed condition to the 4h in bed condition for sleep or hormonal variables by using the ratios of the corresponding parameters for each subject and then derived the median [Q1; Q3] for the group. Statistical significance is assumed at  $p$  values  $< 0.05$  and  $p$  values between 0.05 and 0.10 are reported as trends.

## ***III. Results***

### **1. Sleep quantity and quality**

Table 1 summarizes the sleep variables during the 2 nights of each laboratory session. The difference in total sleep time between the 2 sleep conditions averaged 5h16 [-5h26; -4h57] ( $p < 0.001$ ). Sleep curtailment was achieved by a 3h30min [3h25min; 3h51min] decrease in the lighter stages of non-REM sleep (stages 1+2,  $p < 0.001$ ) and a 1h23min [1h05min; 1h46min] decrease in REM sleep ( $p < 0.001$ ). In contrast, the time spent in deep NREM sleep, i.e. SWS, was not enhanced by sleep restriction ( $p = 0.57$ ). SWS was therefore better preserved than REM or light NREM sleep. As expected, variables quantifying sleep

consolidation were all improved by bedtime restriction. Sleep efficiency and sleep maintenance were enhanced (+3 [2; 5] %,  $p<0.01$  and +4 [2; 7] %,  $p<0.007$ ), the time spent in wake after sleep onset was decreased (-26 [-32; -17] min,  $p<0.001$ ) and sleep latency was reduced (-14 [-23; -8] min,  $p<0.002$ ).

## **2. ACTH, total cortisol and free cortisol profiles**

Figure 2a shows the plasma ACTH, serum total cortisol and salivary free cortisol profiles observed in the 10h in bed and in the 4h in bed conditions. Short sleep was associated with pre-CRH injection levels that were increased by 37% [+5%; +53%] for ACTH (AUC 9:00-18:00;  $p=0.03$ ) and not significantly increased for total and free cortisol (AUC 9:00-18:00: +9% [-11%; +28%];  $p=0.58$  and AUC 14:00-18:00: +9% [-16%; +51%];  $p=0.41$ , respectively).

As previously reported in studies extending the post-CRH sampling periods over the classical 90-120min<sup>384-385</sup>, pulse analysis revealed biphasic ACTH and cortisol responses to oCRH injection, except for 2 out of the 13 subjects (Figure 2a). The first pulse of ACTH occurred 40 min after CRH injection in both sleep conditions ( $p=0.21$ ) and was followed by a second pulse that occurred 3h [2h25min; 3h15min] after CRH injection in the short sleep condition and 2h40min [2h40min; 2h40min] after CRH injection in the long sleep condition. This difference in the time of occurrence of the second ACTH pulse did not differ between sleep conditions ( $p=0.28$ ). As expected, total and free cortisol pulses followed the ACTH pulses by roughly one sampling interval, ie 20 min. In both sleep conditions, the first total and free cortisol pulses were detected 1h after oCRH injection ( $p=1$  and  $p=0.72$ , respectively) and the second pulse occurred after 3h ( $p=1$  and  $p=1$ , respectively). For ACTH, total cortisol and free cortisol, the peak value of the second pulse was lower than the peak value of the first pulse (-54 [-57; -47]%,  $p=0.002$ ; -20 [-24; -14]%,  $p=0.004$ ; -55 [-60; -50]%,  $p=0.002$  in the

10h in bed condition and -48 [-59; -46]%,  $p=0.002$ ; -18 [-28; -5]%,  $p=0.008$ ; -47 [-65; -26]%,  $p=0.004$  in the 4h in bed condition, respectively).

Post-CRH injection iAUCs (18:00-24:00) of plasma ACTH, serum total cortisol and salivary free cortisol were not affected by the sleep condition (Figure 2c). Because sleep loss is consistently associated in the literature with elevated evening cortisol levels and because ACTH and cortisol are secreted in a pulsatile manner, we also examined the iAUC of ACTH and cortisol. The pre-challenge basal levels of ACTH, total cortisol and free cortisol did not differ between the 2 sleep conditions (Table 2), although ACTH and total cortisol levels were higher in the 4h in bed condition (+25% [3; 50]%,  $p=0.12$  and +54 % [-20; +101]%,  $p=0.17$ ; respectively). The incremental responses of ACTH, total and free cortisol levels are presented in Figure 3a. In comparison to the rested condition, the iAUC during short sleep was reduced for ACTH and tended to be decreased for total cortisol (Figure 3b and Table 2). No significant change was observed for the free cortisol iAUC, although it was also reduced and the magnitude of the reduction was similar than for total cortisol (-21%,  $p=0.47$ ; Figure 3b and Table 2). We further examined whether indexes of HPA reactivity, i.e. increment and rate of increase from baseline to the maximum, and indexes of HPA recovery, i.e. decrement and rate of recovery from the maximum to the inter-peak trough, were affected by sleep loss. The ACTH, total cortisol and free cortisol increments were all decreased in the short sleep condition in comparison to the rested condition (-9 [-24; 0]%, -22 [-31; -9]% and -20 [-30; 9]%; respectively), but the changes were significant for total cortisol only ( $p=0.37$ ,  $p<0.03$  and  $p=0.46$ ; respectively). Similarly, the ACTH, total cortisol and free cortisol rates of increase showed non significant reductions after 2 nights of 4h in bed in comparison to after 2 nights of 10h in bed (-9 [-58; 0]%;  $p=0.15$ , -17 [-33; 11]%;  $p=0.24$ ; -18 [-49; 18]%  $p=0.24$ , respectively). Regarding HPA recovery, although the decrements and the slopes of recovery

were all decreased, the changes did not reach significance ( $p>0.16$ ), but for the rate of decrease of total cortisol that was reduced by 28 [-31; -20]% ( $p<0.02$ ).

### **3. Correlations between sleep variables and HPA functioning**

We sought to determine whether the subjects who had the largest difference in total sleep time between the 2 sleep conditions also experienced the largest changes in HPA functioning. We found that the reduction in total sleep time was negatively correlated to the iAUCs of ACTH and total cortisol; the more sleep was curtailed, the lower were the ACTH and total cortisol responses to CRH injection ( $r_{Sp} = -0.62$ ,  $p<0.05$  and  $r_{Sp} = -0.71$ ,  $p<0.02$ ; Figure 4b). Although not significant, the reduction in total sleep time was also negatively associated to the iAUCs of salivary free cortisol ( $r_{Sp} = -0.5$ ,  $p=0.12$ ).

## ***IV. Discussion***

The present study examined, for the first time in humans, the effects of restricted sleep, as compared to a rested condition, on the response of the HPA axis to a standard oCRH stimulation test. We found that 2 nights of 4h in bed were associated with a 25% reduction in ACTH response to CRH injection, a trend for a similar reduction in total cortisol response while the response of free cortisol, the biologically active form of cortisol, was unaffected. These results suggest that sleep loss alters the regulation of the HPA axis at multiple levels, including decreased pituitary sensitivity to CRH during sleep loss, enhanced sensitivity of the adrenals to ACTH and reduced production of corticosteroid-binding globulin. Restricted sleep was also associated with reduced resilience of the HPA axis after sleep loss, as the rate of decrease of total cortisol levels after CRH injection was reduced by 28%. Finally, 2 nights of 4h in bed were associated with a 37% in ACTH pre-injection levels of ACTH, indicating

spontaneous HPA axis hyperactivity. Sleep loss, therefore, affects both the spontaneous HPA axis activity and its response to exogenous challenge.

To the best of our knowledge, this is the first human study that examined the effects of sleep loss on HPA axis response to an exogenous challenge. After 2 restricted nights, the incremental response to the oCRH stimulation test was decreased by 25% for ACTH, tended to decrease by 21% for total cortisol, while it remained unaffected for free cortisol. These results are in line with rodent studies that reported a blunted ACTH response to stress challenge<sup>380-382</sup> or CRH injection<sup>382</sup> during acute total sleep deprivation or chronic partial sleep loss while corticosterone response was unchanged<sup>380-382</sup>. The decrease in human and rodent ACTH release after CRH injection speaks for reduced pituitary sensitivity to CRH during sleep loss, a hypothesis supported by the decreased CRH binding found in the pituitary of sleep-deprived rodents<sup>368</sup>. In accordance with the elevated expression and release of CRH in sleep-deprived rodents<sup>368-370</sup> and with the increased ACTH levels observed in this study prior to the CRH injection, the pituitary desensitization to CRH is likely to be the consequence of sustained elevated CRH release. The elevated ACTH levels are in line with the observation that, under baseline conditions, sleep loss is accompanied with elevated ACTH levels in healthy young men<sup>383</sup> and in animals<sup>380-382</sup>. The fact that the response of total cortisol only tended to be decreased and free cortisol remained unaffected while the ACTH response was attenuated implies that sleep loss is also associated with increased adrenal sensitivity to ACTH and reduced production of corticosteroid-binding globulin, as previously suggested<sup>383</sup>. Interestingly, evidence has been provided that sleep loss differently affects adrenal sensitivity to ACTH according to the time of day; adrenal sensitivity to ACTH is increased in the evening while it is decreased in the morning<sup>383</sup>. These findings suggest



that, if performed in the morning, a CRH test is likely to be associated with a strongly reduced, rather than a minimally affected, cortisol response after restricted sleep.

Whether these results may be transposed to social, emotional or biological stress remains an open question. Animal studies are in favor of this hypothesis since sleep deprivation is associated with a blunted ACTH response in the face of unchanged corticosterone response both to a stress challenge<sup>380-382</sup> or CRH injection<sup>382</sup>. However, sleep loss in humans has been showed to intensify the negative emotional perception of disruptive and unforeseen events<sup>386</sup>, suggesting an alteration in the perception of environmental challenges on a cognitive level that is likely to be associated with changes in the afferent inputs to the neuroendocrine control regions. As such, sleep restriction may involve an increased response to the multiple daily life stressors of modern society.

It has been hypothesized that the elevation of evening cortisol levels during sleep loss may reflect altered HPA axis recovery from the circadian-driven morning stimulation, i.e. impaired glucocorticoid negative feedback<sup>266-267,288</sup>. The reduced resiliency of the HPA axis after 2 nights of restricted sleep, evidenced by a 28% reduction in the rate of decrease of total cortisol levels after CRH injection, suggests that such mechanism is, at least in part, involved in this alteration in the 24h cortisol daytime variations.

Our study has some limitations. First, the sample size is small. Second, we studied only young men and the data cannot, therefore, be extrapolated to the general population. This study also has several strengths. First, we used a randomized cross-over design. Second, we assessed both ACTH and cortisol, therefore allowing a complete assessment of HPA axis. Third, we evaluated free cortisol, the biologically active form of cortisol, in addition to total cortisol.

In conclusion, we found that 2 nights of sleep restriction were accompanied with enhanced baseline ACTH levels and with blunted ACTH response to a standard oCRH stimulation test in face of minimally attenuated total cortisol response and preserved free cortisol response, and with a reduced rate of recovery from CRH injection. These results suggest that sleep loss alters the regulation of the HPA axis at multiple levels. These alterations are likely to include sustained elevation in CRH release, reduced pituitary sensitivity to CRH, enhanced sensitivity of the adrenals to ACTH, reduced production of corticosteroid-binding globulin and impaired glucocorticoid negative feedback.

### **Acknowledgments**

The authors thank Mireille Balériaux from the free University of Brussels for assay performance. The authors also thank the subjects for participating in the study and the nursing and dietary staff of the University of Chicago General Clinical Resource Center for their expert assistance.

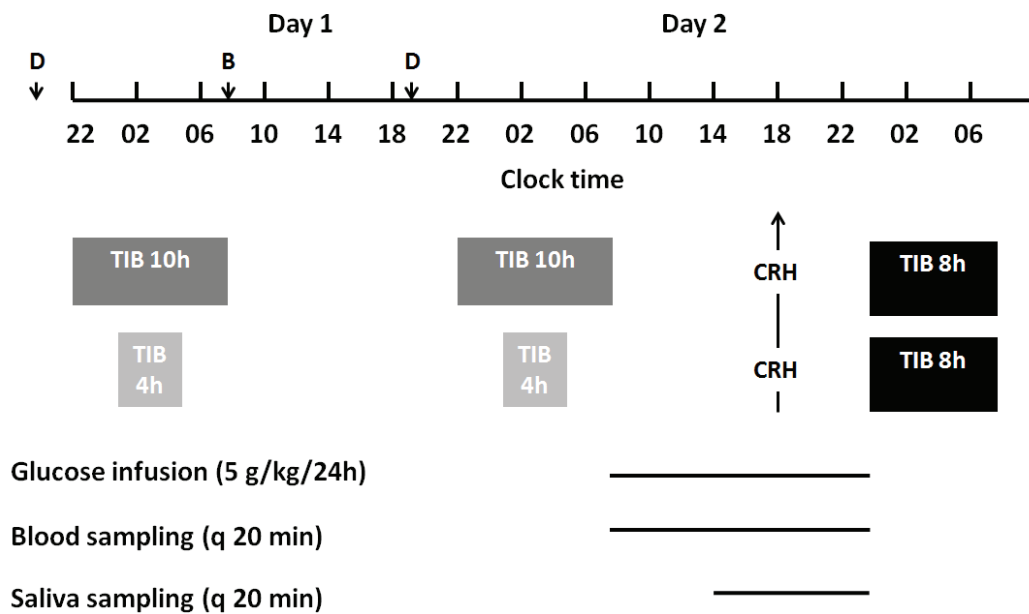
## V. Figures and tables

	10h in bed	4h in bed	p
Total sleep time (min)	540 [525; 549]	228 [224; 230]	0.001
Sleep latency (min)	23 [17; 34]	10 [7; 11]	0.002
Sleep efficiency (%)	89 [87; 91]	95 [93; 95]	0.01
Sleep maintenance (%)	95 [94; 97]	99 [98; 99]	0.01
<b>Time spent in sleep stages (min)</b>			
WASO	31 [19; 36]	3 [2; 4]	0.001
Light NREM	321 [290; 351]	117 [75; 145]	0.001
SWS	78 [54; 113]	63 [38; 120]	0.57
REM	130 [111; 150]	44 [38; 49]	0.001

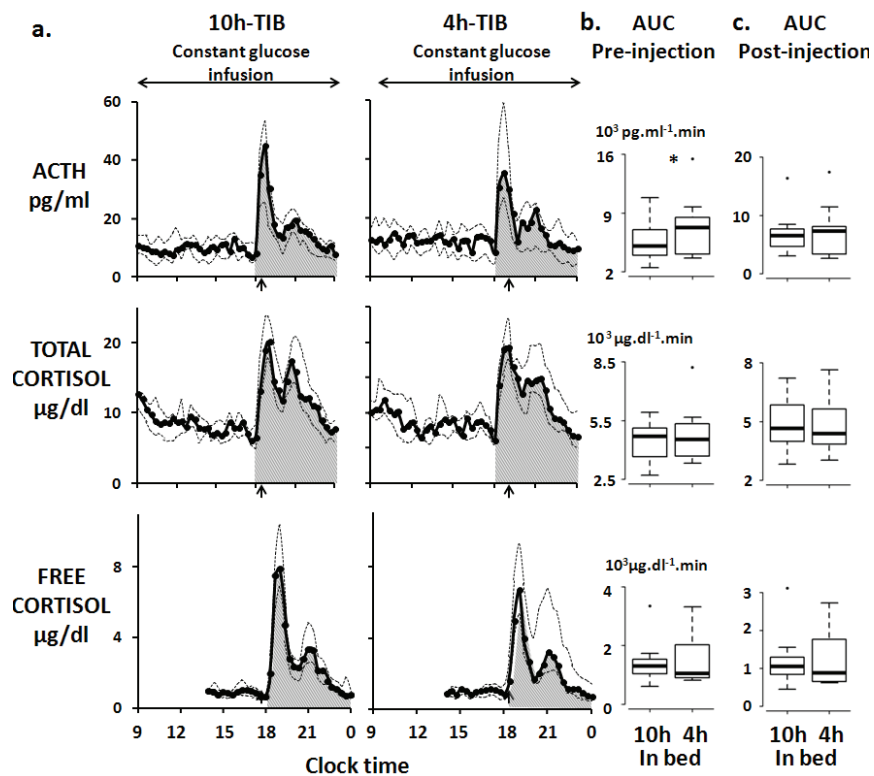
**Table 1:** Mean sleep characteristics of the two nights of the 2 experimental sessions. Wilcoxon *p* values are reported in the right column. WASO : wake after sleep onset. Light NREM : lighter stages of non REM sleep (i.e. stages 1+2). SWS : deepest stage of non REM sleep (i.e. stage 3). REM : rapid eye movement sleep.

	ACTH		Plasma cortisol		Saliva cortisol	
	10h in bed	4h in bed	10h in bed	4h in bed	10h in bed	4h in bed
Baseline levels (n=11)	pg/ml		µg/dl			
	9 [6; 11]	11 [7; 15]	8 [6; 9]	8 [7; 9]	0,8 [0,6; 1,0]	1 [0,8; 1,3]
Incremental AUC (n=11)	pg/ml.min		µg/dl.min			
	2773 [1735; 3436]	2138 [1327; 2274] <sup>a</sup>	2179 [1719; 2698]	1405 [1075; 2875] <sup>d</sup>	766 [530; 930]	440 [379; 119]
INDEXES OF HPA REACTIVITY (n=11)						
Increment	pg/ml		µg/dl			
	34 [27; 41]	30 [21;44]	16 [13; 18]	12 [11; 15] <sup>c</sup>	8 [6; 10]	6 [5; 10]
Rate of increase	pg/ml.h-1		µg/dl.h-1			
	55 [52; 73]	45 [25; 75]	15 [13; 20]	14 [12; 16]	9 [6; 11]	6 [5; 9]
INDEXES OF HPA RECOVERY (n=9)						
Decrement	pg/ml		µg/dl			
	31 [22; 35]	27 [21; 39]	12 [8; 14]	9 [7; 11]	7 [6; 8]	6 [4; 8]
Rate of decrease	pg/ml.h-1		µg/dl.h-1			
	26 [12; 28]	19 [11; 11]	9 [7; 13]	7 [6; 9] <sup>c</sup>	5 [4; 7]	4 [3; 7]

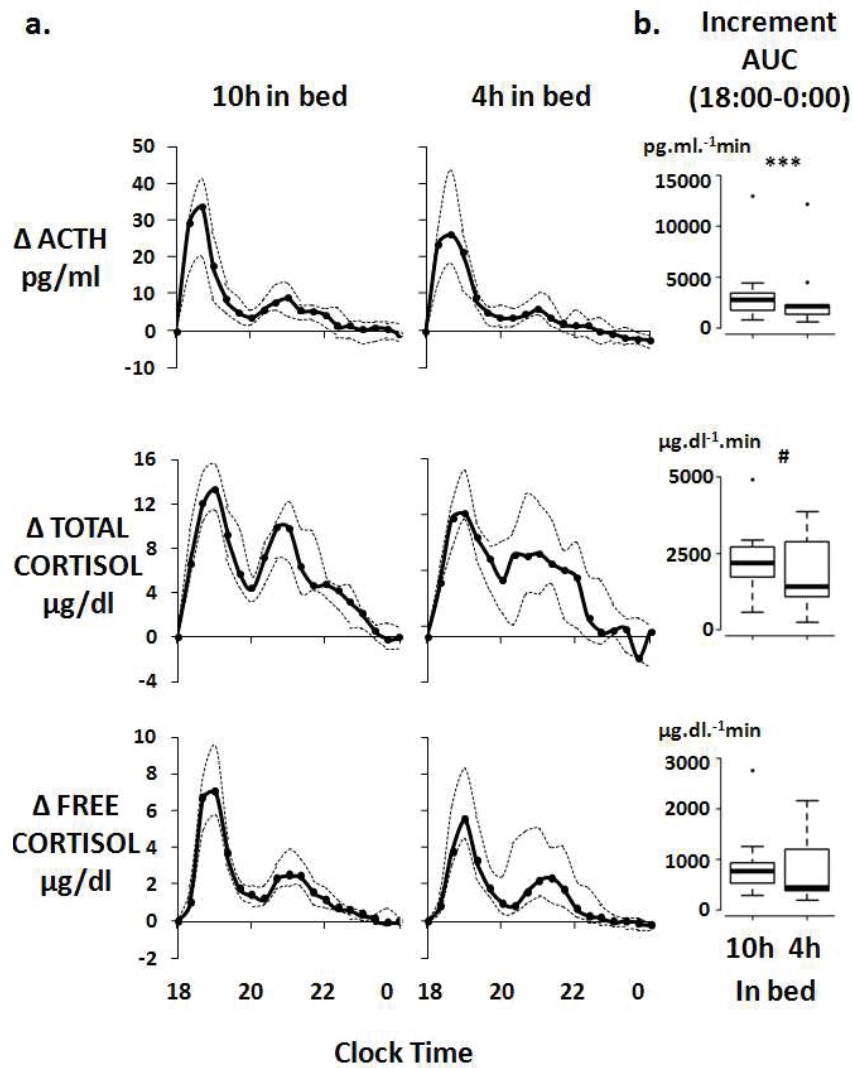
**Table 2:** Characteristics of the plasma ACTH, serum total cortisol and salivary free cortisol responses to oCRH injection at 18:00. Indexes of HPA reactivity included the increment and rate of increase from baseline to the maximum value. Indexes of HPA recovery included the decrease and the rate of decline from the maximum to the inter-peak trough. As 2 subjects out of the 11 subjects exhibited a monophasic response, indexes of HPA recovery were performed with n=9. Data are expressed as median [Q1; Q3]. <sup>a</sup> :  $p<0.001$ , <sup>b</sup> :  $p<0.01$ , <sup>c</sup> :  $p<0.05$ , <sup>d</sup> :  $p<0.10$



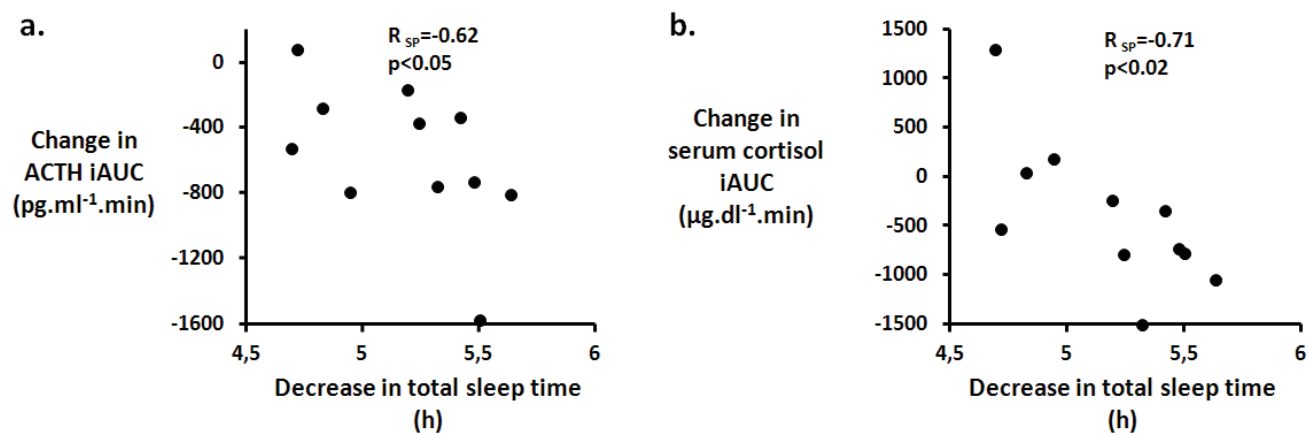
**Figure 1 :** Schematic representation of the experimental protocol. Subjects participated to 2 randomized laboratory sessions involving either 2 nights of 10h in bed (dark grey bars) or 2 nights of 4h in bed (light grey bars). Sleep was polygraphically recorded during each night. After the second night of each sleep condition, bedtimes were at 24:00, an injection of oCRH ( $1\mu\text{g} / \text{kg}$  body weight) was performed at 18:00, blood and salivary samples were obtained at 20 minutes intervals from 09:00 to midnight and from 14:00 to midnight, respectively, while meals were replaced by constant glucose infusion at a rate of 5 g/kg/24 hrs.



**Figure 2:** **a.** Plasma ACTH, serum total cortisol and salivary free cortisol profiles pre- and post- oCRH injection at 18:00 in the 10h in bed condition (left panels) and in the 4h in bed condition (right panels). The solid lines represent the median and the lines represent Q1 and Q3. The time of oCRH injection is indicated by the arrows. **b.** AUCs of plasma ACTH, total cortisol and free cortisol pre-oCRH injection, i.e. from 9:00 to 18:00 for ACTH and total cortisol and from 14:00 to 18:00 for free cortisol. **c.** AUCs of ACTH, total cortisol and free cortisol post- oCRH injection, i.e. from 18:00 to 24:00. AUC: area under the curve.



**Figure 3:** **a.** Incremental plasma ACTH, serum total cortisol and salivary free cortisol responses to oCRH injection in the 10h in bed condition (left panel) and in the 4h in bed condition (right panel). The solid lines represent the median and the dotted lines represent Q1 and Q3. **b.** Incremental ACTH, serum total cortisol and salivary free cortisol responses to oCRH injection (iAUC 18:00 to 0:00). #:  $p < 0.10$  and \*\*\*:  $p < 0.005$ .



**Figure 4** : Associations between the reduction in total sleep time and HPA functioning. a. The reduction in total sleep time was inversely correlated to the change in plasma ACTH (left) and serum total cortisol (right) iAUC after CRH injection.



## **CHAPITRE II**

Effets d'une extension du temps  
passé au lit chez des jeunes  
adolescents ou adultes ou en  
surpoids ou obèses dormant  
habituellement peu

## ***I. Introduction***

La flambée de la prévalence de l'obésité et du diabète est un problème majeur de santé publique qui n'est pas entièrement expliqué par les facteurs de risque traditionnels. La réduction volontaire du temps de sommeil est un comportement de plus en plus courant dans les pays industrialisés qui touche toutes les tranches d'âge<sup>3-5</sup>. De nombreuses études épidémiologiques rapportent qu'une courte durée de sommeil est associée à une augmentation de la prévalence et/ou de l'incidence de l'obésité et du diabète<sup>12,208,256,299</sup>. Des études expérimentales se sont intéressées aux effets de privations partielles répétées de sommeil chez l'Homme. Les altérations observées, détaillées dans la partie « rappels physiologiques et bibliographiques » de cette thèse, comprennent la diminution de la tolérance au glucose, de la sensibilité à l'insuline et de la leptine anorexigène, l'augmentation de la balance sympathovagale, des marqueurs inflammatoires, du cortisol en soirée, de la ghréline orexigène, de la prise alimentaire et du poids<sup>11,299</sup>. L'ensemble de ces résultats suggère que le manque de sommeil pourrait être impliqué dans la physiopathologie des maladies métaboliques.

Si les effets délétères d'un manque de sommeil sur la santé métabolique commencent à être reconnus, il reste à déterminer si optimiser la durée du sommeil pourrait constituer une approche comportementale permettant d'améliorer le profil métabolique de personnes en surpoids ou obèses. Le lien entre obésité et manque de sommeil étant particulièrement fort au sein des populations pédiatriques et chez les jeunes adultes<sup>208,256</sup>, cette approche serait particulièrement pertinente auprès de telles populations. Enfin, certaines variables, telles que le PP ou la résistine, n'ont encore jamais été explorées dans le cadre de cette thématique. Notre étude vise donc à évaluer l'effet bénéfique d'une semaine d'extension de sommeil sur les marqueurs subjectifs, comportementaux et physiologiques de l'obésité et de ses comorbidités chez des adolescents et des jeunes adultes en surpoids ou obèses dormant habituellement peu. Les marqueurs subjectifs comprennent la faim et l'appétit, les marqueurs comportementaux comprennent la prise calorique et l'activité physique et les marqueurs physiologiques comprennent le métabolisme glucidique, la régulation neuroendocrinienne de l'appétit, le système nerveux autonome, les profils lipidiques et l'état inflammatoire.

## ***II. Matériel et méthodes***

### ***1. Volontaires***

Les volontaires sont des adolescents et jeunes adultes (15-25 ans) des 2 sexes en surpoids ou obèses ( $28 < \text{IMC} < 35$ ) et dormant habituellement moins de 7h par nuit. Leur poids est stable depuis au moins 6 mois. Ils sont non ou petits fumeurs ( $< 5$  cigarettes/jours), n'ont pas de pratiques addictives par ailleurs (café, drogues...), et ne présentent ni insomnie (score au questionnaire ISI<sup>387</sup>  $\leq 15$ , annexe 1), ni mauvaise qualité du sommeil (questionnaire PSQI<sup>388</sup>  $< 10$ , annexe 2), ni syndrome anxieux (questionnaire Spielberg<sup>389</sup>  $\leq 56$ , annexe 3), ni typologie circadienne extrême (Questionnaire Horne et Otsberg<sup>390</sup>, score de 70 à 86 ou de 16 à 30, annexe 4). Ils sont en bonne santé et ne présentent donc pas de pathologie endocrinienne ou psychiatrique, ni d'anémie. Les personnes ayant un travail posté ou ayant effectué un voyage dans un pays faisant partie d'un autre fuseau horaire dans les 4 semaines précédant l'étude sont exclus. Les jeunes filles ne sont pas enceintes,

ont des cycles menstruels réguliers et leurs profils métaboliques et endocriniens sont étudiés pendant la phase folliculaire précoce. Les volontaires présentant un index d'apnées hypopnées (IAH) supérieur à 30 (syndrome sévère) ou compris entre 15 et 30 (syndrome modéré) associé à une efficacité du sommeil inférieure à 92% ou un syndrome des jambes sans repos sont exclus. Le protocole expérimental a été approuvé par le comité de protection des personnes (CPP, 05/11/2008) et l'AFSSAPS (05/11/2008) et a été répertorié sur le site « clinicaltrials.gov » (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00841347?term=sleep+extension&rank=5>).

A l'origine, notre étude prévoyait exclusivement l'inclusion d'adolescents obèses. Malgré une collaboration avec le « Réseau de Prévention et de prise en charge de l'Obésité » établie en vue de faciliter le recrutement des adolescents, celui-ci s'est avéré particulièrement difficile. La très grande majorité des adolescents et des parents à qui l'étude a été proposée ont refusé de participer: l'absence d'indemnisation constituait un frein majeur face à l'investissement demandé au cours de l'étude (3 hospitalisations, dont 2 comportant de nombreux prélèvements sanguins, 14 visites à domicile, 7 enregistrements du sommeil). Ainsi, en juin 2010, un seul adolescent avait été étudié dans les 2 conditions expérimentales. Afin de palier à cette difficulté, nous avons obtenu en 2010 l'accord du CPP pour étendre les critères d'inclusion aux jeunes adultes de 18 à 25 ans. Par ailleurs, l'étude devait également porter exclusivement sur des volontaires ne présentant pas d'apnées du sommeil (IAH<5). Cependant, une proportion très importante d'adolescents et jeunes adultes obèses souffrant de cette pathologie, au moins dans sa forme légère, nous avons soumis un nouvel amendement pour inclure des sujets obèses avec syndrome d'apnées du sommeil léger ou modéré de façon à mieux représenter la réalité de la population obèse.

L'étude a été proposée par email à l'ensemble des étudiants de Lyon 1, diffusée par une station de radio locale et publiée dans des journaux locaux gratuits. Sur les 1208 personnes ayant manifesté leur intérêt pour l'étude, 1167 ont été exclus après entretien téléphonique. Quarante et un volontaires ont alors suivi l'étape de screening. Cette étape comprenait :

- un entretien avec un des médecins du centre d'investigation clinique de Lyon pour un examen physique sommaire, la vérification des antécédents et le remplissage des questionnaires,
- une semaine d'enregistrement actigraphique réalisée dans des conditions de vie habituelle,
- un enregistrement polysomnographique,
- un bilan sanguin,
- une bandelette urinaire,
- un test de grossesse pour les sujets féminins.

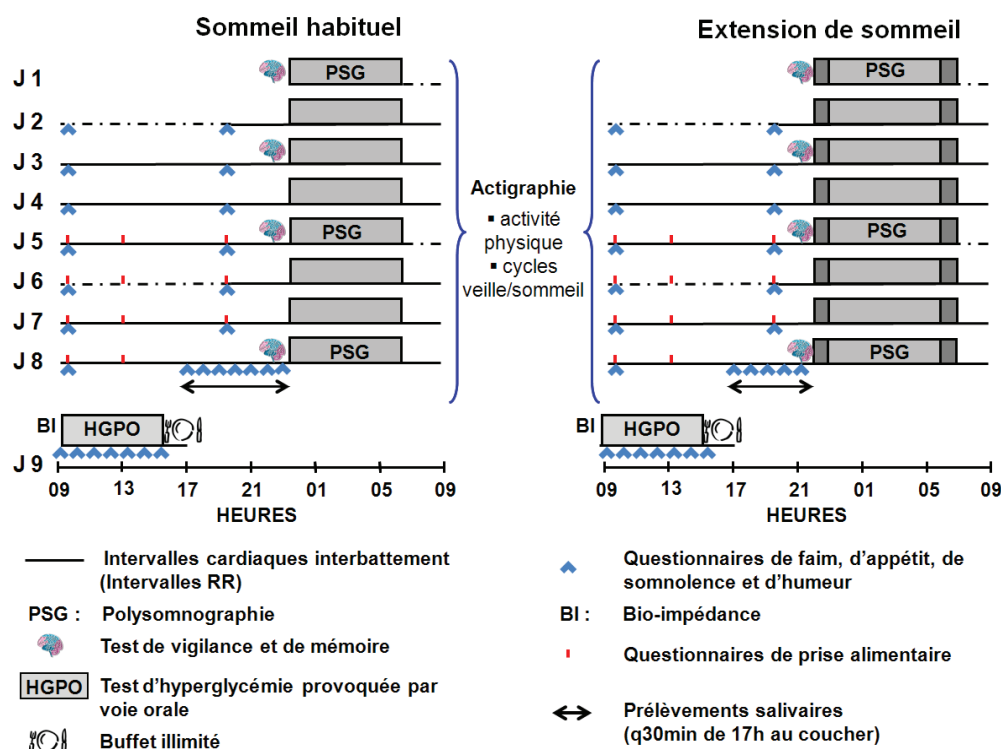
Parmi les 41 volontaires, 7 ont été exclus sur la base des questionnaires ou de l'entretien avec le médecin, 8 ont été exclus à l'issue de la semaine d'enregistrement actigraphique pour cause d'une durée de sommeil supérieure à 7h, 6 l'ont été sur la base de la polysomnographie pour cause d'un index IAH trop élevé et 2 l'ont été sur la base de la prise de sang pour cause d'hyperprolactinémie ou d'anémie. Enfin, 2 ont abandonné pour raisons personnelles (un souhaitait débiter un régime, l'autre est tombée enceinte) et 3 sont en cours. Treize volontaires ont été inclus dans l'étude, une a abandonné à cause de problèmes

de disponibilités, 11 ont terminé l'étude et un volontaire est en cours d'investigation. Il reste 4 volontaires à inclure afin d'atteindre l'échantillon cible de 16.

## **2. Protocole expérimental**

Les volontaires participaient à deux sessions expérimentales présentées dans un ordre aléatoire ; une réalisée en condition de sommeil habituel, l'autre en condition d'extension de sommeil (Figure 45). Dans la condition de sommeil habituel, les heures de coucher et de lever étaient déterminées par la moyenne arithmétique des heures de coucher et de lever relevées durant la semaine d'enregistrement actigraphique du screening. Dans la condition d'extension de sommeil, les heures de coucher et de lever étaient programmées de façon à augmenter le temps passé au lit d'au moins 1h chaque nuit et d'atteindre, si possible, 9h au lit. Dans les 2 conditions, les horaires de coucher et de lever étaient stables au cours des 8 nuits d'étude. Chaque session expérimentale était composée d'une période de 7 jours en ambulatoire suivie de 24h d'hospitalisation. Les sujets remplissaient chaque matin un agenda du sommeil, le rythme veille-sommeil était enregistré en continu par actigraphie (actiwatch®) et par PSG à J1, 5 et 8. Les paramètres respiratoires ont été mesurés à J5 pour la détermination de l'IAH. Un test de mémoire ainsi qu'un test de vigilance sur ordinateur étaient réalisés les jours 1, 3, 5 et 8 à la même heure. Les intervalles RR étaient enregistrés durant des cycles de 24h à J2, 3, 4, 6, et 7 (actiheart®) afin d'évaluer la balance sympathovagale cardiaque. Des questionnaires de faim, d'appétit, de somnolence, d'humeur et d'activité physique étaient administrés quotidiennement matin et soir. Durant les quatre derniers jours, les volontaires renseignaient des carnets alimentaires. Enfin, l'activité physique était enregistrée en continu par actigraphie (actical®).

A leur arrivée à l'hôpital à J8, des prélèvements salivaires étaient réalisés toutes les 30 min jusqu'au coucher afin de mesurer le cortisol libre. Un repas standard était servi entre 19h et 20h. Après ce dîner, les volontaires n'étaient plus autorisés à consommer quoi que ce soit mis à part de l'eau jusqu'au matin. L'urine était récoltée de 21h à 9h afin de mesurer les taux de catécholamines nocturnes. Le lendemain, le poids et la composition corporelle du sujet étaient évalués. Un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) d'une durée de 5h30 était réalisé pour évaluer la tolérance au glucose, la sensibilité à l'insuline, les hormones impliquées dans la régulation du métabolisme glucidique, les profils lipidiques, l'état inflammatoire et les hormones impliquées dans la régulation de l'appétit, comme décrit dans le chapitre « matériel et méthode » de cette thèse. A l'issue de cette HGPO, un buffet à volonté était présenté aux volontaires. Au cours de l'hospitalisation, les volontaires remplissaient les questionnaires de faim, d'appétit et d'humeur toutes les heures et des tests de vigilance ainsi que des enregistrements EEG/ECG de veille étaient réalisés toutes les deux heures.



**Figure 45: Représentation schématique du protocole expérimental**

Les volontaires ont participé à deux conditions expérimentales présentées dans un ordre aléatoire comprenant chacune 8 jours en ambulatoire suivi d'une hospitalisation de 24h. Les barres représentent le temps passé au lit.

### 3. Matériel et méthodes

Les méthodes et analyses réalisées au cours de cette étude qui ont été détaillées dans la partie « matériel et méthode » de cette thèse ne seront pas rappelées ici.

#### a. Hyperglycémie provoquée par voie orale

Le glucose, l'insuline, le peptide C et le cortisol sont dosés sur les 15 prélèvements de l'HGPO. La leptine, la ghréline, le PYY, la résistine, le GLP-1 et l'adiponectine sont dosés sur 14 des 15 prélèvements obtenus (sauf t-15). Les molécules de l'état inflammatoire (CRP, TNF $\alpha$ , IL6, IL8, IL1 $\beta$ , CCL2/MCP1, PAI-1, IL1Ra, IL10) sont dosées sur 7 des 15 prélèvements (1 prélèvement toutes les 30 minutes). Enfin les triglycérides, le cholestérol total, HDL et LDL sont dosés uniquement à jeun sur le t-30.

#### b. Analyses statistiques

Pour toutes les variables dont la mesure a été répétée au cours des sessions expérimentales nous avons réalisés des ANOVA à mesures répétées (logiciel R, <http://www.r-project.org>, librairie Mass). Les ANOVAs comprenaient la condition, le jour (ou l'heure pour les variables obtenues au cours de l'hospitalisation de 24h) et le moment de la journée (lorsque disponible : matin vs soir) comme facteurs fixes répétés, les sujets comme facteur aléatoire et comprenaient l'analyse des interactions entre ces facteurs. Un effet principal était défini comme significatif quand  $p < 0.05$  et comme présentant une tendance lorsque  $p < 0.10$ . Lorsqu'une interaction significative était détectée, une nouvelle ANOVA

était réalisée en retirant un des facteurs afin d'étudier les effets simples. Les résultats de ce type d'analyse seront présentés sous forme de moyenne  $\pm$  SEM.

Pour les variables acquises une seule fois dans chaque session, nous avons réalisé un test de Wilcoxon exact (logiciel R, librairie Rcmdr\_coin). Les résultats de ce type d'analyse seront présentés sous forme de médianes [Q1 ; Q3]. La différence était significative quand  $p < 0.05$  et comme présentant une tendance quand  $p < 0.10$ . Pour certaines variables, nous avons réalisé ce test avec  $n=5$ , dans ce cas, une tendance est considérée avec  $p < 0.19$ .

L'analyse des éventuels effets différentiels de l'intervention sur les caractéristiques du sommeil dans des sous-groupes de sujets (constitués en séparant les sujets présentant des valeurs en dessous ou au dessus de la médiane du groupe pour différentes variables) ont été effectuées via un test de permutation pour mesures indépendantes (logiciel R, librairie coin).

Enfin, les études de corrélation entre variables ont été réalisées avec un test de Spearman (logiciel R, librairie Rcmdr).

#### *Données manquantes*

- Les caractéristiques polysomnographiques du sommeil sont disponibles pour 10 des 11 sujets, le sujet #1 ayant arraché la plupart de ses électrodes au cours des enregistrements d'une session.
- Les données provenant de l'Actiwatch d'un volontaire (sujet #8) n'ont pas été pris en compte dans l'analyse ANOVA puisque plus de 25% des nuits étaient manquantes.
- Les scores aux questionnaires étaient disponibles pour 10 des 11 volontaires (-sujet #1).
- La composition corporelle était disponible pour 10 des 11 sujets en raison d'un problème technique (-sujet #1).
- La mesure de la prise alimentaire par carnet alimentaire ayant été rajoutée en cours d'étude, elle n'est disponible que pour 8 des 11 volontaires (#4 à #11).
- L'analyse de la balance sympathovagale cardiaque réalisée à partir des enregistrements de veille à l'hôpital ne sont pas disponibles pour le sujet #1 et le sujet #4 le matin à cause de problèmes techniques.
- Un certain nombre de dosages sont en attente d'être réalisés, les données du glucose sont disponibles pour tous les volontaires, pour les autres variables sanguines, nous disposons actuellement des données de 6 volontaires. Le sujet #8 n'a pu être prélevé qu'à t-30 car il n'avait pas un potentiel veineux suffisant pour permettre des prélèvements à cadence rapprochée.
- Les dosages urinaires sont disponibles pour tous les sujets sauf le sujet #2 en raison d'un problème technique.

#### *En cours d'analyse*

Les tests de mémoire et de vigilance, les évaluations subjectives et objectives de l'activité physique, la balance sympathovagale enregistrée sur 24h (actiheart), les profils lipidiques sont en cours d'analyse. Les dosages de cytokines inflammatoires et de cortisol libre salivaire n'ont pas encore été réalisés.

### III. Résultats préliminaires

#### 1. Caractéristiques des volontaires

Les 11 volontaires (2 femmes) étudiés jusqu'à présent (sur les 16 escomptés) étaient âgés de 20 ans [19.5 ; 21.5]. Ils présentaient un IMC de 31.1 [29.7 ; 31.8] kg/m<sup>2</sup> et un IAH de 4.6 [2 ; 9.9]/h. La grande majorité des volontaires présentaient au moins un des critères caractérisant le syndrome métabolique d'après l' « International Diabetes Federation »<sup>391</sup> : 10 pour le critère « tour de taille », 7 pour le critère « rapport taille / hanches » et 2 pour le critère triglycérides (>1.7 mmol/L).

Ils avaient une durée habituelle de sommeil de 6h08 [5h37 ; 6h22] avec une durée de sommeil de 5h31 [5h00 ; 6h11] la veille des jours scolaires/travaillés et de 6h49 [6h27 ; 7h35] les veilles des jours libres (+33% [7 ; 47],  $p=0.02$ ). L'augmentation relative du temps de sommeil la veille des jours libres, qui pourrait être un index objectif de la dette de sommeil, était négativement corrélée à la durée de sommeil moyenne enregistrée sur 7 jours ( $r_{Sp}=-0.74$ ,  $p<0.02$ ) et à la durée de sommeil moyenne la veille des jours scolaires/travaillés ( $r_{Sp}=-0.9$ ,  $p=5.10^{-5}$ ) (Figure 46).

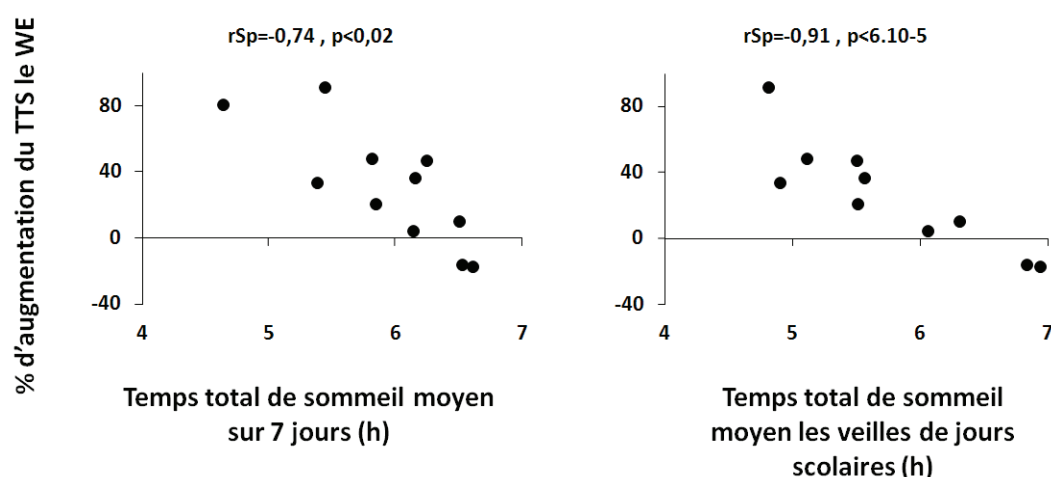
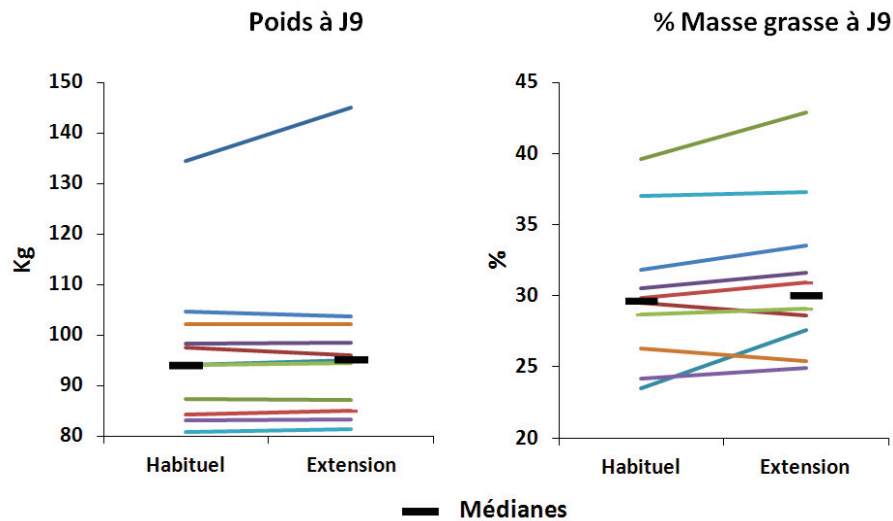


Figure 46 : Association entre l'augmentation relative du temps total de sommeil le week-end par rapport aux jours de semaine et le temps de sommeil moyen sur 7 jours et les veilles de jours scolaires mesuré lors du screening par actigraphie.

Le poids des volontaires était similaire lors des 2 sessions expérimentales (95 [86 ; 100] kg vs 94 [86 ; 100] kg,  $p=0.35$ ). Néanmoins, si la différence de poids entre les deux sessions était inférieure à 1.6% pour 10 des 11 volontaires, le sujet #1 a présenté une variation de poids de 7.9% entre les deux sessions expérimentales avec un poids qui était de 10kg supérieur en condition d'extension de sommeil en comparaison de la condition de sommeil habituel (Figure 47). Les analyses métaboliques seront donc effectuées avec et sans ce volontaire. D'autre part, la composition corporelle était différente dans les 2 conditions expérimentales : le pourcentage de masse grasse était plus élevé de 1% [0.5 ; 1.5]% ( $p=0.01$ ) et le pourcentage de masse maigre tendait à être plus bas de 1% [-1.5 ; -0.3]% ( $p=0.06$ ) lors de la condition d'extension de sommeil en comparaison de la condition de sommeil habituel. Ces variations de composition corporelle entre les 2 sessions expérimentales devront être prises en compte lors de l'analyse des résultats métaboliques.



**Figure 47 : Poids et pourcentage de masse grasse médians et individuels mesurés le dernier jour de chaque session expérimentale.**

Les données sont présentées sous forme de données individuelles et médianes.  $n=11$  pour le poids et  $n=10$  pour le % de masse grasse (pas de données pour le sujet #1 ayant pris 10 kg entre les 2 sessions)

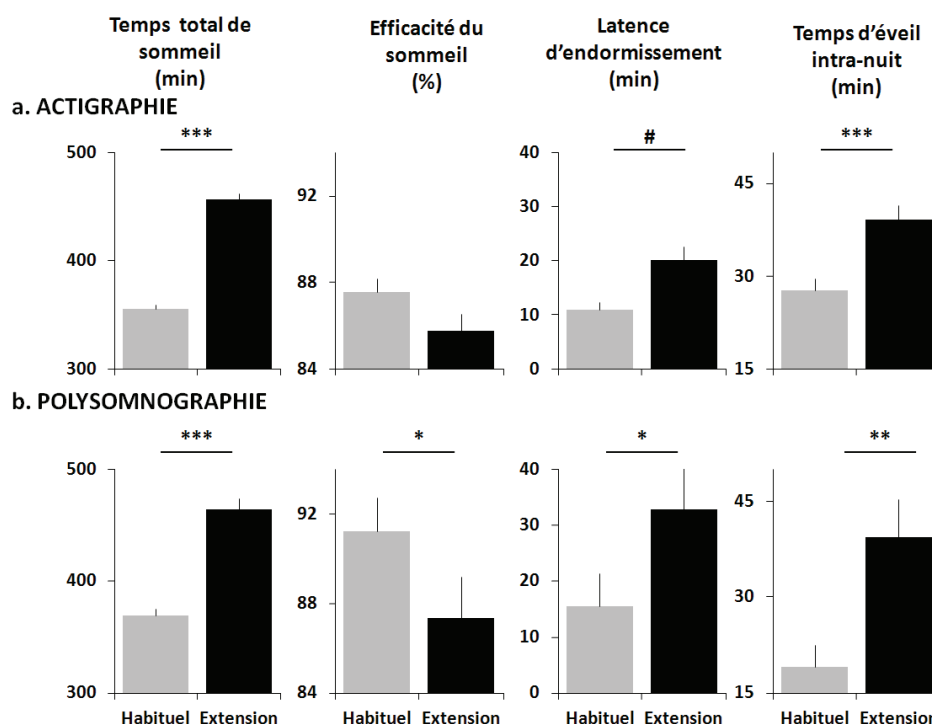
## 2. Caractérisation des états de veille et de sommeil

### a. Durée et qualité du sommeil

Tout d’abord, nous avons voulu vérifier que les caractéristiques du sommeil durant la session habituelle étaient similaires à celles mesurées lors du screening. La durée de sommeil, la durée des éveils intra-nuits, la latence d’endormissement et l’efficacité du sommeil mesurées par actigraphie pendant la session « habituelle » étaient conformes à celles observées en screening ( $p>0.23$ ).

Les caractéristiques du sommeil des volontaires ont ensuite été analysées en réalisant une ANOVA à mesures répétées intégrant le jour et la condition en facteurs fixes répétés, les sujets comme facteur aléatoires et les interactions jour\*condition. Aucune interaction significative n’ayant été détectée, nous allons tout d’abord nous intéresser à l’effet principal de la condition sur les variables sommeil.



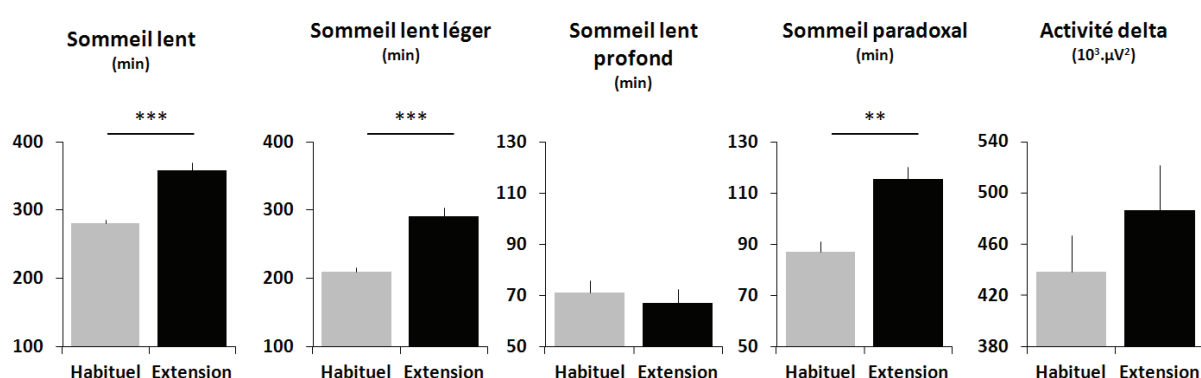


**Figure 48 : Effet de la condition de sommeil sur le temps total de sommeil, l'efficacité du sommeil, la latence d'endormissement et la durée des éveils intra nuit mesurés par actigraphie (a.) et par polysomnographie (b.).** Les données sont représentées sous forme de moy±SEM. \*\*\* :  $p < 0.001$ , \*\* :  $p < 0.01$ , \* :  $p < 0.05$ , # :  $p < 0.10$ .  $n=10$  (actigraphie : donnée indisponible pour le sujet #8 pour lequel il y a plus de 25% de données manquantes ; PSG : données indisponibles pour le volontaire #1 ayant pris 10 kg entre les 2 conditions et arraché ses électrodes).

La Figure 48a représente le temps total de sommeil, l'efficacité du sommeil, la latence d'endormissement et le temps d'éveil intra-nuit déterminés d'après les enregistrements actigraphiques réalisés sur 8 jours dans les deux conditions de sommeil. Dans la condition d'extension de sommeil, nous avons augmenté le temps passé au lit de  $2\text{h}07 \pm 5 \text{ min}$  (TPL :  $8\text{h}53 \pm 4 \text{ min}$  vs  $6\text{h}46 \pm 4 \text{ min}$ ,  $F(1,9)=119$ ,  $p < 2.10^{-6}$ ). Cette intervention a permis d'augmenter le temps total de sommeil de  $1\text{h}42 \pm 6 \text{ min}$  par rapport à la condition de sommeil habituel ( $7\text{h}37 \pm 5 \text{ min}$  vs  $5\text{h}55 \pm 4 \text{ min}$ ,  $F(1,9)=62$ ,  $p < 3.10^{-5}$ ). L'efficacité du sommeil (SE) était similaire dans les deux conditions ( $86 \pm 1$  vs  $88 \pm 1 \%$ ,  $F(1,9)=2$ ,  $p=0.16$ ). En revanche, la latence d'endormissement tendait à être plus élevée de  $9 \pm 3$  minutes en condition d'extension de sommeil ( $F(1, 9)=4$ ,  $p=0.08$ ) et la durée des éveils intra-nuit était augmentée de  $12 \pm 2$  minutes ( $39 \pm 2$  vs  $28 \pm 2 \text{ min}$ ,  $F(1,9)=12$ ,  $p=0.007$ ).

En accord avec les données obtenues par actigraphie, le TPL mesuré par PSG a été augmenté de  $2\text{h}11 \pm 5 \text{ min}$  ( $8\text{h}53 \pm 3 \text{ min}$  vs  $6\text{h}42 \pm 6 \text{ min}$ ,  $F(1,9)=279$ ,  $p < 5.10^{-8}$ ) et le TTS de  $1\text{h}35 \pm 10 \text{ min}$  ( $7\text{h}44 \pm 10 \text{ min}$  vs  $6\text{h}09 \pm 6 \text{ min}$ ,  $F(1, 9)=45$ ,  $p=9.10^{-5}$ ) en condition d'extension de sommeil en comparaison de la condition de sommeil habituel (Figure 48b.). De même, la durée des éveils intra-nuit était augmentée de  $20 \pm 5 \text{ min}$  ( $39 \pm 6 \text{ min}$  vs  $19 \pm 3 \text{ min}$ ,  $F(1,9)=14$ ,  $p=0.004$ ) et l'endormissement retardé de  $17 \pm 6 \text{ min}$  ( $33 \pm 7 \text{ min}$  vs  $15 \pm 3 \text{ min}$ ,  $F(1, 9)=8$ ,  $p=0.02$ ). En revanche, contrairement aux données actigraphiques, la PSG révèle une diminution de  $4 \pm 1 \%$  de SE en extension de sommeil ( $87 \pm 2\%$  vs  $91 \pm 2\%$ ,  $F(1, 9)=7$ ,  $p=0.02$ ).

La PSG nous apporte des informations supplémentaires sur l'architecture du sommeil. L'augmentation du TPL a entraîné une augmentation du temps passé en sommeil lent (SL :  $+1h17 \pm 12$  min,  $F(1,9)=28$ ,  $p=0.0005$ ) et en sommeil paradoxal (SP :  $+28 \pm 5$  min,  $F(1,9)=19$ ,  $p=0.002$ ) (Figure 5). Au sein du SL, seule la durée du sommeil lent léger était augmentée en condition d'extension de sommeil (SLL :  $+1h21 \pm 15$  min,  $F(1,9)=27$ ,  $p=0.0005$ ), la durée du sommeil lent profond n'était pas affectée par la condition de sommeil (SLP :  $-4 \pm 4$  min,  $F(1,9)=0.4$ ,  $p=0.54$ ), de même que la somme de l'activité delta en SL ( $+14 \pm 6\%$ ,  $F(1,9)=2$ ,  $p=0.16$ ). Par ailleurs, les latences d'apparition du SP et de SLP étaient également plus importantes en extension de sommeil (respectivement  $+25 \pm 12$  min,  $F(1,9)=8$ ,  $p=0.06$  et  $+17 \pm 6$  min,  $F(1,9)=5$ ,  $p=0.02$ ) reflétant une diminution de la pression de sommeil. Enfin, l'IAH était similaire dans les deux conditions (2 [1 ; 2] vs 3 [1 ; 5],  $p=0.22$ ).

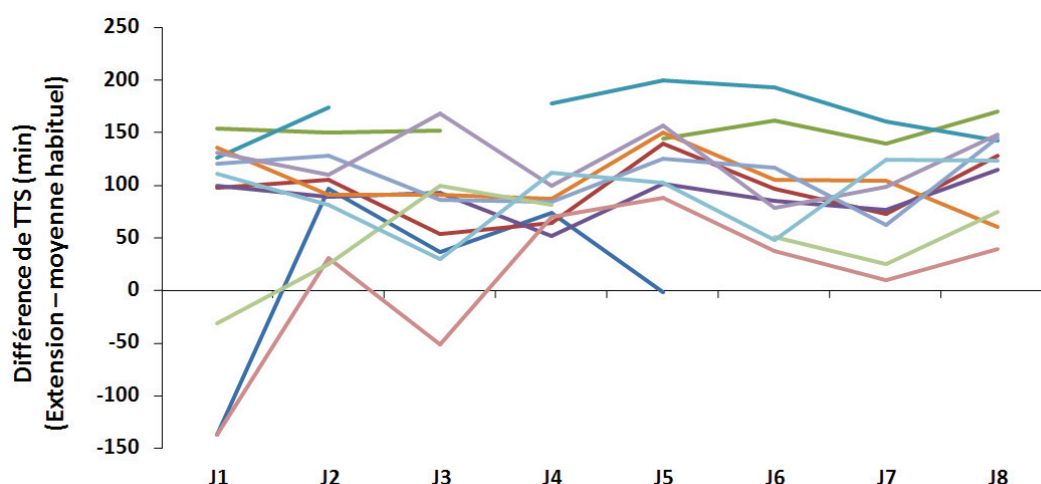


**Figure 49 : Effet de la condition de sommeil sur les temps passés en sommeil lent, sommeil lent léger, sommeil lent profond, sommeil paradoxal et somme de l'activité delta en sommeil lent déterminés par PSG.**

\*\*\*:  $p < 0.001$ , \*\*:  $p < 0.01$ . Les données sont représentées sous forme de moy  $\pm$  SEM.  $n=10$ . (Données indisponibles pour le sujet #1 ayant pris 10kg entre les 2 conditions et ayant arraché ses électrodes).

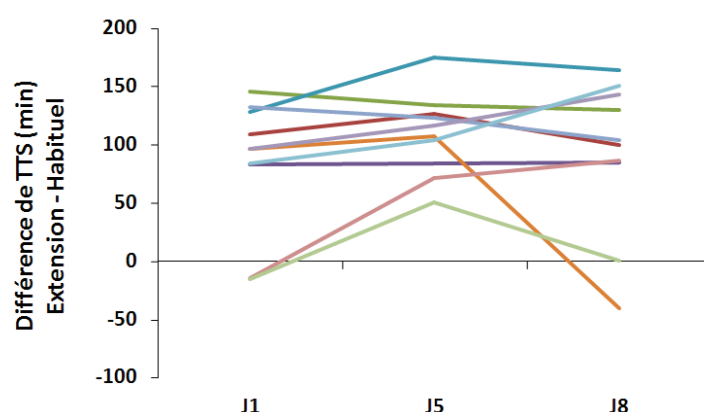
### **Variabilités inter-nuit et inter-individuelle**

Si aucun effet jour n'a été détecté pour le TPL, le TTS et la latence d'endormissement mesurés par actigraphie (respectivement  $F(7,63)=1$ ,  $p=0.25$ ,  $F(7,63)=2$ ,  $p=0.14$  et  $F(7,63)=2$ ,  $p=0.18$ ), un effet du jour a été observé pour la SE et la durée des éveils intra-nuit ( $F(7,63)=2$ ,  $p=0.03$  et  $F(7,63)=3$ ,  $p=0.02$  respectivement). Cette variabilité pourrait provenir des nuits où les polysomnographies sont réalisées puisque l'équipement supplémentaire est susceptible de perturber le sommeil des volontaires. Pour les deux variables concernées, nous avons réalisé une nouvelle ANOVA en remplaçant le facteur jour par le facteur « matériel » (PSG ou actigraphie seule). Un effet du matériel utilisé était effectivement présent pour l'efficacité et la durée des éveils intra-nuits ( $F(1,9)=11$ ,  $p=0.008$  et  $F(1,9)=27$ ,  $p=0.0006$ ).



**Figure 50 : Différences individuelles (extension – moyenne habituel) de TTS au cours des 8 jours d'enregistrement actigraphique. n=11**

La Figure 50 représente les différences individuelles quotidiennes de TTS mesuré par actigraphie par rapport au TTS moyen en condition habituelle. Le TTS a été augmenté tous les jours de la semaine en condition d'extension sauf pour trois volontaires (# 1, # 8 et # 9) qui ont eu des difficultés à augmenter leur TTS, en particulier les premiers jours. Pour l'ensemble des volontaires, seules 5 nuits n'ont pas été prolongées sur un total de 83 nuits enregistrées, soit moins de 7%.

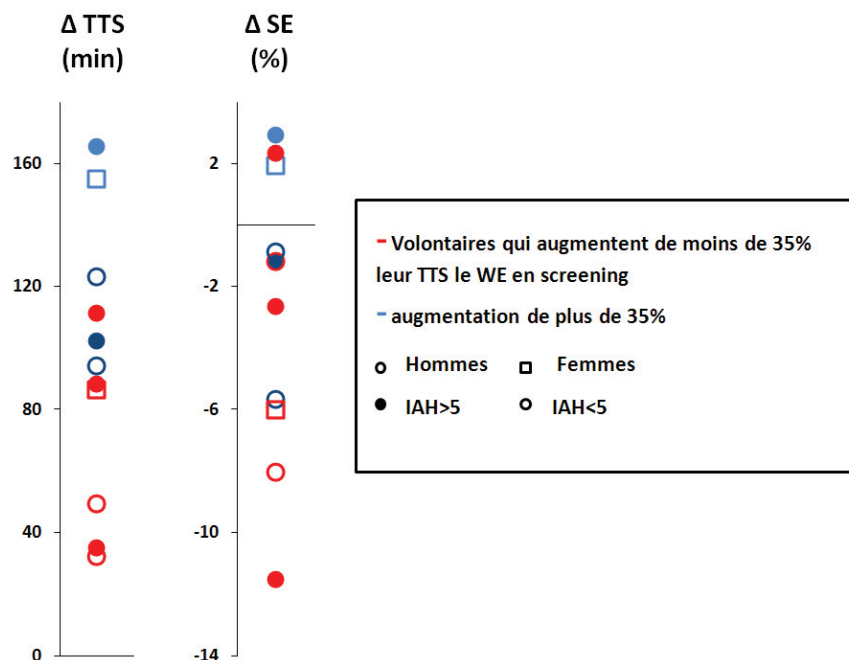


**Figure 51 : Profils individuels des différences de TTS (Extension – Habituel) mesuré lors des 3 PSGs**  
*TTS : Temps total de sommeil, n=10 (Données indisponibles pour le sujet #1 ayant pris 10kg entre les 2 conditions et arraché ses électrodes).*

Les différences individuelles de TTS mesuré lors des trois nuits de PSG confirment globalement les résultats obtenus par actigraphie (Figure 51). Tous les volontaires, sauf 3 (# 6, # 8 et # 9) ont augmenté leur TTS lors de chacune des trois nuits de PSG. Deux de ces volontaires (# 8 et # 9) avaient déjà été identifiés par les enregistrements actigraphiques comme ayant eu des difficultés à prolonger leur sommeil en début de semaine. Parmi eux, un volontaire (# 9) n'a également pas été en mesure d'augmenter son TTS à J8 en raison d'un épisode de diarrhée. Enfin, en raison du bruit généré par un climatiseur défectueux, un volontaire (# 6) a dormi 41 minutes de moins en extension qu'en habituel à J8. Etant donné que cette dernière nuit précède les prélèvements sanguins et le buffet, le fait que ce

volontaire ait diminué sa durée de sommeil en extension sera à prendre en compte dans les analyses.

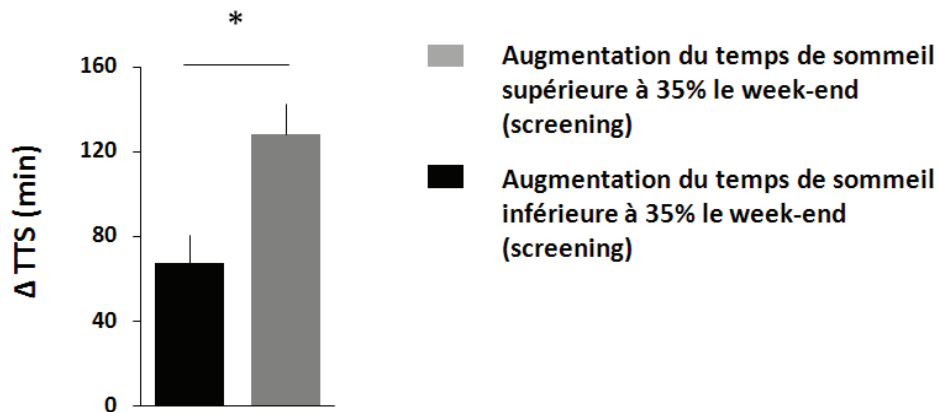
Enfin, nous avons tenté de déterminer si certaines caractéristiques des volontaires pouvaient expliquer les variabilités constatées dans les réponses à l'intervention. La Figure 52 représente les différences interindividuelles de TTS et de SE moyennes sur 8 jours mesurés par actigraphie. Pour certaines caractéristiques des sujets telles que l'IAH ou la différence relative de TTS le week-end par rapport à la semaine en screening, nous avons réalisé deux sous-groupes ; l'un étant constitué des volontaires ayant des valeurs inférieures à la médiane (inférieure à 5/h pour l'IAH et inférieure à 35% pour la différence de TTS le WE) et l'autre étant constitué des volontaires ayant des valeurs supérieures à la médiane et les avons mis en évidence par des codes sur cette figure.



**Figure 52 : Différences (extension – habituel) interindividuelles de temps total de sommeil (TTS) et d'efficacité du sommeil (SE) moyennes sur 8 jours mesurés par actigraphie.**

*n=11*

Il apparait que les volontaires qui, lors du screening, augmentaient leur TTS de plus de 35% les jours de repos par rapport aux jours travaillés, présentaient les plus grandes augmentations de TTS lors de la session d'extension de sommeil en comparaison de la session habituelle. L'augmentation de TTS lors de notre intervention était environ deux fois plus importante chez ces sujets que chez les sujets présentant une moins grande augmentation de TTS le week-end en screening ( $p=0.02$ ) (Figure 53).

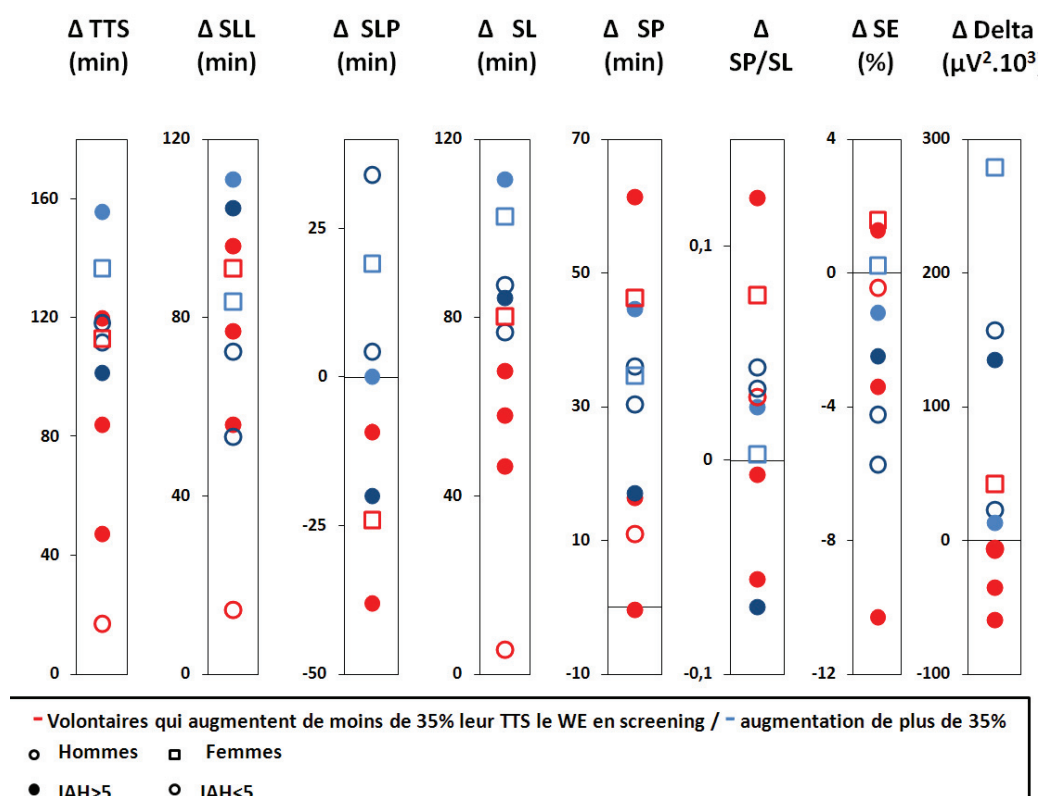


**Figure 53 : Augmentation moyenne de TTS en condition d'extension de sommeil en comparaison de la condition de sommeil habituel observée chez les volontaires ayant une augmentation de TTS inférieure (n=6) ou supérieure (n=5) à 35% le week-end en screening.**

Les données sont représentées sous forme de moyennes  $\pm$  SEM. \* :  $p < 0.05$

Les différences de SE entre les 2 conditions expérimentales ne semblent pas être influencées par l'apnée du sommeil, le sexe ou le % d'augmentation de TTS le week-end (Figure 52). Par ailleurs, l'IMC, l'adiposité, le temps de sommeil moyen en semaine ou sur 7 jours en screening ne semblent pas participer de manière majeure à la variabilité observée pour les différences de TTS ou de SE entre les 2 conditions de sommeil (données non présentées ici).

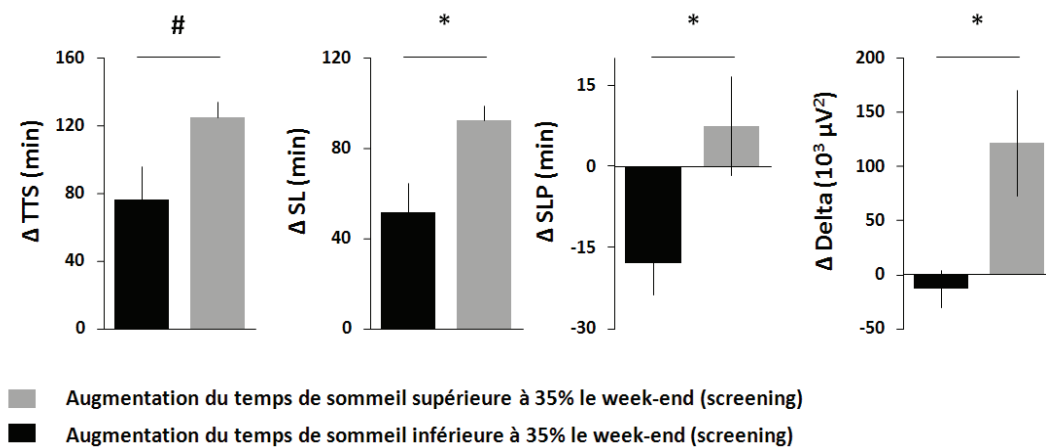
Le même type d'analyse exploratoire a été réalisé pour les modifications des caractéristiques polysomnographiques observées après extension de sommeil (Figure 54).



**Figure 54 : Différences (extension – habituel) interindividuelles de temps total de sommeil (TTS), de sommeil lent léger (SLL), de sommeil lent profond (SLP), de sommeil lent (SL), de sommeil paradoxal (SP), de ratio SP/SL, d'efficacité de sommeil (SE) et d'activité delta en sommeil lent moyennes sur 3 jours mesurés par polysomnographie.**  
*n=10 (sans le volontaire #1)*

A nouveau, les différences d'IAH, de sexe, d'IMC ou d'adiposité ne paraissent pas participer à la variabilité des modifications de durée et d'architecture du sommeil observées après extension de sommeil en comparaison de la condition de sommeil habituel. En revanche, les volontaires ayant montré la plus grande augmentation de sommeil le week-end en screening semblaient être ceux qui augmentaient le plus leur TTS, SL, SLP et leur activité delta en extension de sommeil. En effet, chez ces volontaires, l'augmentation de TTS et de SL étaient respectivement 63% et 78% plus importante que pour les volontaires dont le pourcentage d'augmentation de TTS était inférieur à la médiane du groupe ( $p=0.07$  et  $p=0.05$ , respectivement) (Figure 55). Les données obtenues pour les modifications de SLP et d'activité delta observées après extension de sommeil sont particulièrement intéressantes ; si aucun effet de la condition n'a été observée pour ces variables pour l'ensemble du groupe, on constate que le SLP et l'activité delta sont augmentées après extension de sommeil chez les sujets dont le % d'augmentation du TTS le week-end est supérieure à la médiane de l'ensemble du groupe, alors que le SLP et l'activité delta sont diminués après extension de sommeil chez les sujets dont l'augmentation du TTS le week-end est inférieure à la médiane de l'ensemble du groupe ( $+7 \pm 6$  minutes,  $p=0.05$  et  $-18 \pm 6\%$ ,  $p=0.03$ , respectivement). Les différences interindividuelles de sévérité de la dette de sommeil, objectivée par

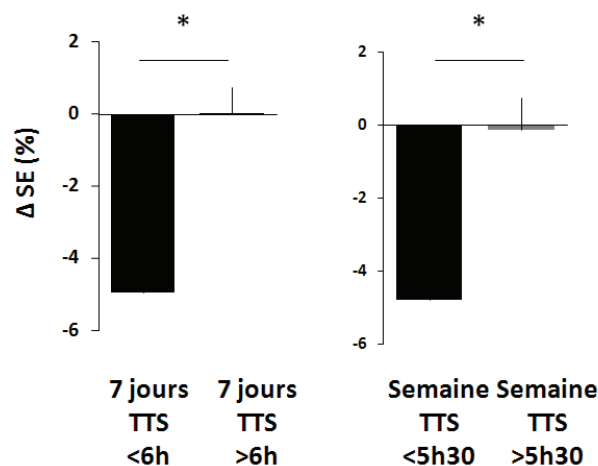
l'augmentation relative du temps total de sommeil les jours de repos par rapport aux jours travaillés, est donc un facteur important agissant sur l'efficacité de l'intervention en terme de temps total de sommeil et de profondeur du sommeil.



**Figure 55 : Différences moyennes (extension – habituel) de temps total de sommeil (TTS), de sommeil lent (SL), de sommeil lent profond (SLP) et d'activité delta en sommeil lent observées chez les volontaires ayant une augmentation habituelle de TTS le week-end inférieure (n=5) ou supérieure (n=5) à la médiane du groupe (35%) .**

# :  $p < 0.10$ , \* :  $p \leq 0.05$ . Les données sont représentées sous forme de moyennes  $\pm$  SEM

Enfin, la variabilité des modifications de SE étaient plutôt relatives au temps de sommeil moyen enregistré en screening (Figure 56). Les volontaires ayant une durée de sommeil inférieure à la médiane (6h pour la moyenne sur 7 jours ou 5h30 pour la moyenne en semaine) diminuaient leur efficacité de sommeil en condition d'extension de sommeil en comparaison de la condition de sommeil habituel alors que les volontaires ayant une durée de sommeil en screening supérieure à la médiane parvenaient à maintenir leur efficacité de sommeil en condition d'extension de sommeil.



**Figure 56 : Différences moyennes (extension – habituel) d'efficacité du sommeil (SE) observée chez les volontaires ayant un temps de sommeil moyen sur 7 jours en screening inférieur à la médiane (6h, n=5) ou supérieur à la médiane (6h, n=5) et chez les volontaires ayant un temps de sommeil moyen en semaine inférieur à la médiane (5h30, n=5) et supérieur à la médiane (5h30, n=5).**

Les données sont représentées sous forme de moyennes  $\pm$  SEM. \* :  $p < 0.05$ .

## b. Marqueurs subjectifs

### i. Karolinska sleep log

En accord avec la diminution de SE et l'augmentation de la latence d'endormissement en condition d'extension de sommeil par rapport à la condition de sommeil habituel, les volontaires rapportaient avoir tendance à moins bien dormir et à avoir plus de difficultés à s'endormir ( $-6 \pm 3\%$ ,  $F(1, 9) = 4$ ,  $p = 0.06$  et  $+37 \pm 8\%$ ,  $F(1, 9) = 6$ ,  $p = 0.03$ , respectivement) (Figure 57). En revanche, les volontaires se sentaient plus en forme au réveil et trouvaient plus facile de se réveiller ( $53 \pm 11\%$ ,  $F(1, 9) = 7$ ,  $p = 0.03$  et  $-11 \pm 8\%$ ,  $F(1, 9) = 2$ ,  $p = 0.02$ , respectivement).

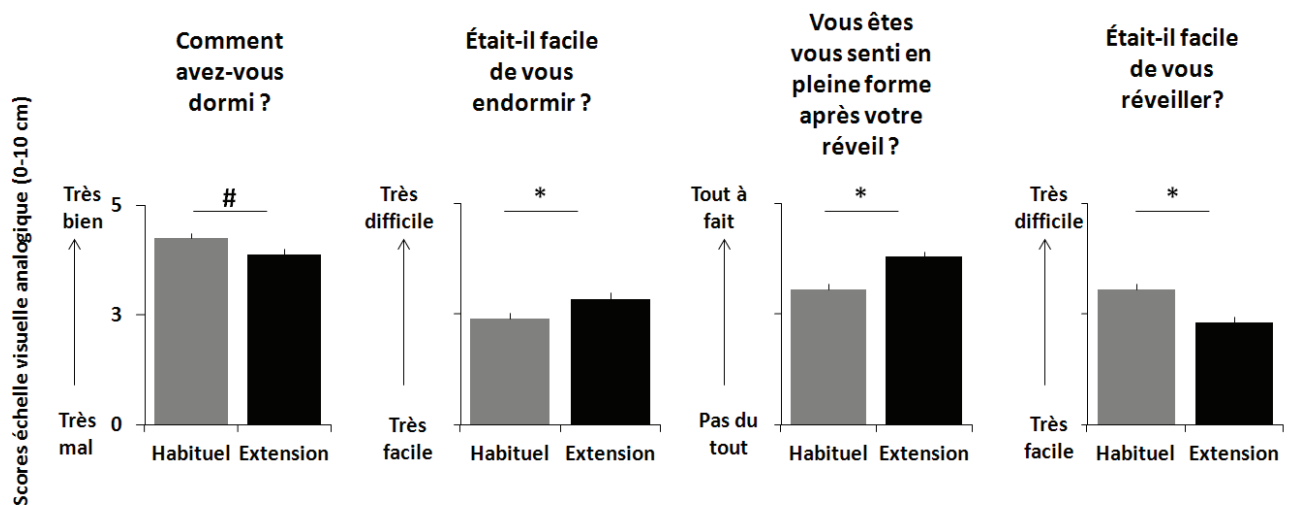


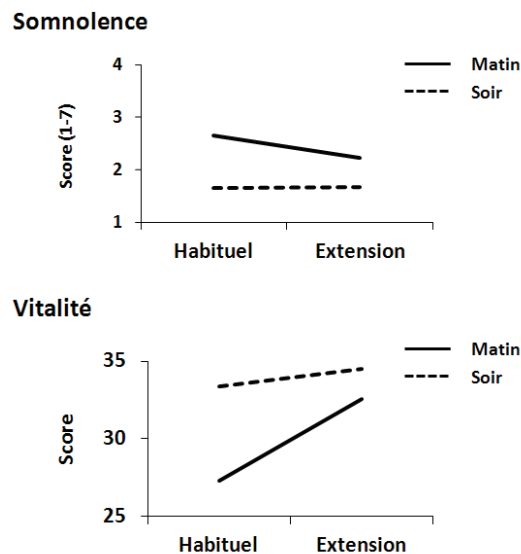
Figure 57 : Effet de la condition de sommeil sur les scores obtenus aux différents items du KSL

# :  $p < 0.10$ , \* :  $p < 0.05$ .  $n = 10$  (données non disponibles pour le volontaire #1 ayant pris 10kg entre les 2 conditions)

### ii. Scores de vitalité et de somnolence

Les analyses n'ont révélé aucun effet de la condition en ce qui concerne la somnolence ( $2 \pm 0.1$  vs  $2 \pm 0.1$ ,  $F(1, 9) = 3$ ,  $p = 0.37$ ) et seulement une tendance pour une augmentation de vitalité en extension de sommeil ( $34 \pm 1$  vs  $30 \pm 1$ ,  $F(1, 9) = 3$ ,  $p = 0.10$ ). En revanche, nos analyses ont révélé une interaction entre la condition et le moment de la journée pour ces deux variables (Somnolence :  $F(1, 9) = 3$ ,  $p = 0.07$ , vitalité :  $F(1, 9) = 5$ ,  $p = 0.05$ ); l'extension de sommeil améliorerait la vitalité et la somnolence uniquement le matin (Figure 58). Nous avons décomposé l'interaction pour en étudier les effets simples et avons observé que la vitalité était augmentée de  $45 \pm 11\%$  le matin en extension de sommeil ( $F(1, 9) = 5$ ,  $p = 0.05$ ), sans changement le soir ( $F(1, 9) = 0.5$ ,  $p = 0.5$ ). Pour la somnolence, la différence du matin n'atteignait pas la significativité ( $F(1, 9) = 0.9$ ,  $p = 0.4$ ).





**Figure 58 : Illustration graphique de l'interaction entre la condition et le moment de la journée pour le score de somnolence et l'index de vitalité.**

*n=10 (données non disponibles pour le volontaire #1 ayant pris 10kg entre les 2 conditions).*

### 3. Marqueurs de l'obésité et de ses comorbidités

#### a. Marqueurs subjectifs : faim et appétit

Les scores de faim et d'appétit ont été obtenus quotidiennement avant le petit déjeuner et avant le dîner pendant la période ambulatoire et toutes les heures au cours de l'hospitalisation de fin de semaine.

Pour la période ambulatoire, aucun effet de la condition n'a été détecté pour les scores de faim et d'appétit en dehors d'une diminution de 20% de l'appétit pour les aliments riches en graisses et en sucres en extension de sommeil ( $5 \pm 0.4$  vs  $6 \pm 0.4$ ,  $F(1, 9)=6$ ,  $p=0.03$ , Figure 59a). Ces changements étaient d'ailleurs négativement corrélés aux changements de TTS et du rapport SP/SL ( $r_{Sp}=-0.77$ ,  $p=0.01$  et  $r_{Sp}=-0.81$ ,  $p<0.007$ , Figure 59b) : plus le TTS et le rapport SL/SP étaient augmentés, plus l'appétit pour ce type d'aliment était diminué.

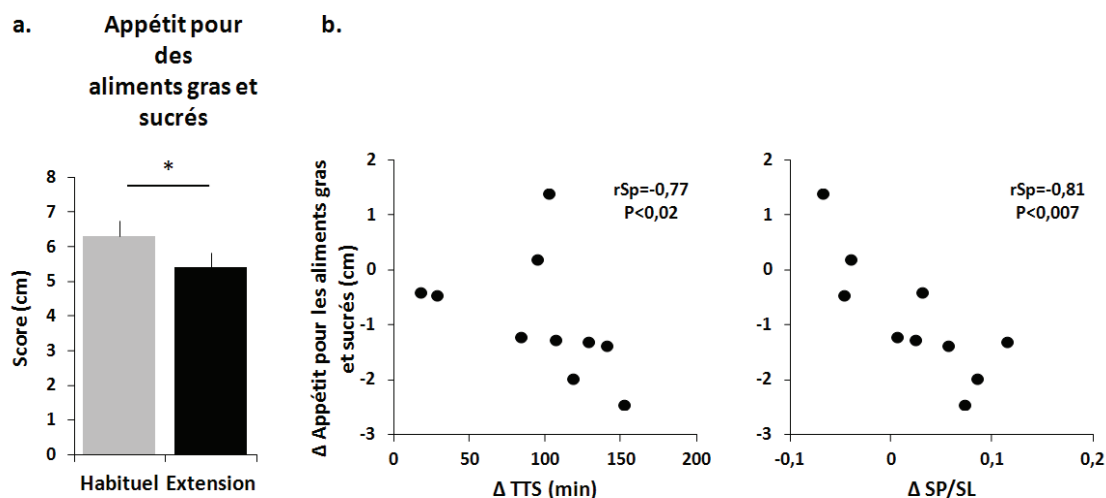


Figure 59 : a. Effet de la condition de sommeil sur l'appétit pour les aliments gras et sucrés pendant la période ambulatoire et b. relation entre les différences (extension – habituel) d'appétit pour les aliments gras et sucrés et les variations de temps total de sommeil (TTS) et du rapport sommeil paradoxal/sommeil lent.

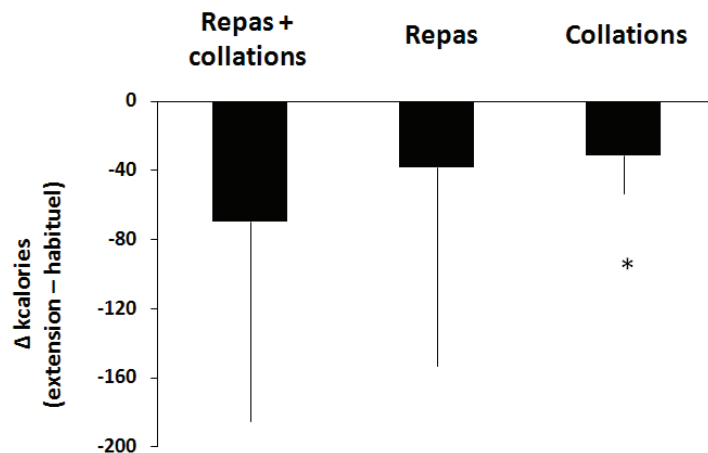
Les données sont représentées sous forme de moyennes  $\pm$  SEM,  $n=10$  (données indisponibles pour le volontaire #1 ayant pris 10 kg entre les 2 sessions et ayant arraché ses électrodes), \* :  $p < 0.05$ .

## b. Marqueurs comportementaux

La prise alimentaire a été évaluée via des carnets alimentaires remplis sur 4 jours consécutifs en fin de période ambulatoire et au cours d'un buffet à volonté à la fin de l'hospitalisation.

### i. Carnet alimentaire

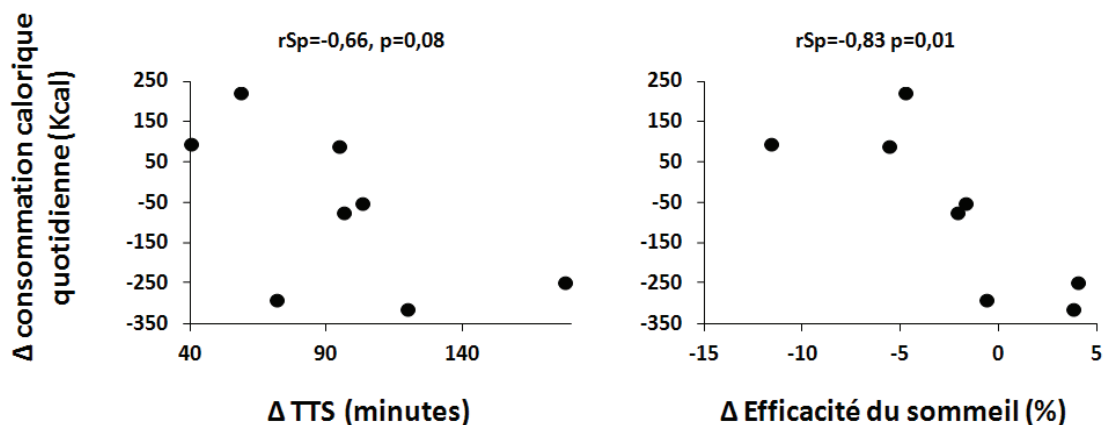
Bien que la consommation calorique totale et pour chaque catégorie d'aliment ait été plus faible en extension de sommeil par rapport à la condition de sommeil habituel, ces différences n'atteignaient pas la significativité (Total :  $1442 \pm 190$  vs  $1512 \pm 188$  kcal/j (Figure 60);  $F=1$ ,  $p=0.35$  ; protéines :  $273 \pm 21$  vs  $298 \pm 30$  kcal/j ;  $F=1.2$ ,  $p=0.3$  ; glucides :  $578 \pm 108$  vs  $596 \pm 92$  kcal/j ;  $F=0.1$ ,  $p=0.71$  ; lipides :  $591 \pm 79$  vs  $618 \pm 80$  kcal/j ;  $F=0.3$ ,  $p=0.57$ ).



**Figure 60 : Différences (moy± SEM) de calories consommées en extension – habituel au cours des 4 derniers jours de la période ambulatoire.**

Sont représentées les différences quotidiennes totales, des trois repas et des collations. \* :  $p < 0.05$ .  $n = 8$  (cette mesure a été ajoutée en cours d'étude)

Les apports caloriques correspondant aux 3 repas de la journée et aux collations ont ensuite été analysés séparément (Figure 60). La consommation calorique au cours des trois repas n'était pas affectée par la condition de sommeil ( $1410 \pm 117$  vs  $1448 \pm 122$  kcal,  $F(1, 7) = 0.3$ ,  $p = 0.62$ ). En revanche, la consommation calorique liée au grignotage était diminuée de  $27 \pm 8\%$  ( $F(1, 7) = 8$ ,  $p < 0.03$ ) en condition d'extension de sommeil en raison d'une diminution de  $56 \pm 17\%$  de la consommation de protéines ( $F(1, 7) = 10$ ,  $p = 0.01$ ) et de  $63 \pm 16\%$  de la consommation de glucides ( $F(1, 7) = 8$ ,  $p = 0.03$ ).



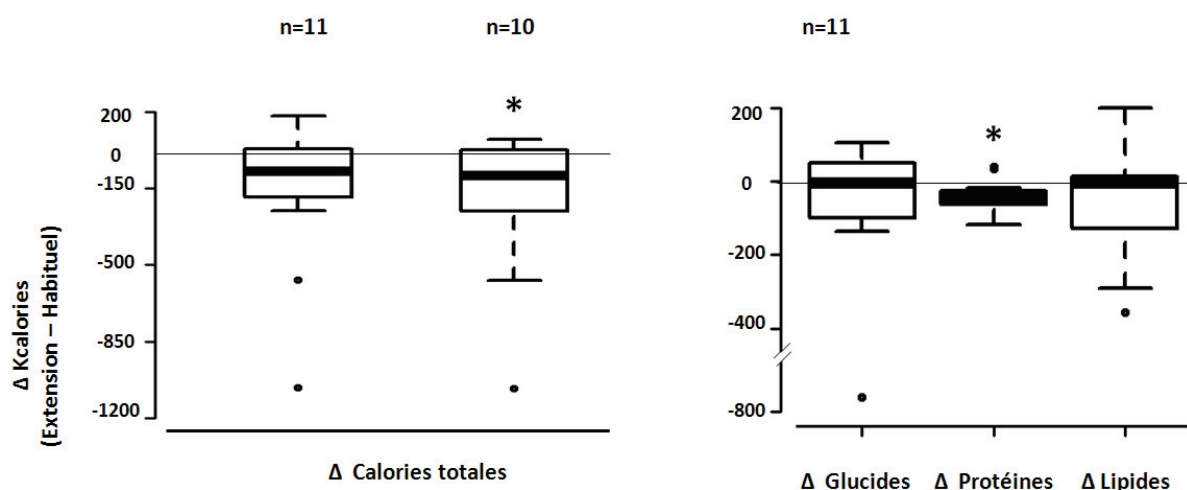
**Figure 61 : Relation entre la différence de consommation calorique totale et les différences de temps total de sommeil (TTS) et d'efficacité du sommeil.**

Les différences de consommation calorique totale quotidienne étaient négativement corrélées aux différences de SE ( $r_{Sp} = -0.83$ ,  $p = 0.01$ ) et de TTS ( $r_{Sp} = -0.66$ ,  $p = 0.08$ ) mesurés par actigraphie au cours des 4 nuits précédant ces relevés alimentaires (Figure 61). Ces résultats suggèrent que les variations de consommation calorique dépendent de la capacité des volontaires à augmenter leur temps de sommeil et ce, tout en maintenant sa qualité. L'association entre consommation calorique et sommeil serait principalement expliquée par

une variation de la consommation de glucides puisque les mêmes corrélations ont été trouvées pour cette variable ( $r_{Sp}=-0.93$ ,  $p=0.002$  pour la SE et  $r_{Sp}=-0.69$ ,  $p=0.07$  pour le TTS).

## ii. Buffet à volonté

La Figure 62 présente les différences entre les deux conditions de sommeil de la quantité de calories totale et pour différentes catégories d'aliments consommée lors du buffet à volonté. Bien que les volontaires aient mangé moins de protéines en condition d'extension de sommeil en comparaison de la condition de sommeil habituel (-15 % [-20 ; -9],  $p<0.05$ ), la quantité totale de calories et la consommation de glucides et de lipides n'étaient pas modifiées par la condition expérimentale (respectivement, -3% [-12 ; +1] , -1 % [-15 ; +5], -2% [-11 ; +1],  $p>0.15$ ). Si on retire de l'analyse le volontaire ayant moins dormi la nuit précédant le buffet, la diminution de la quantité de calorie totale devenait significative (-91 [-221 ; +5] kcal,  $p<0.05$ ). Pour les autres catégories alimentaires, les résultats étaient similaires.



**Figure 62: Différences (extension-habituel) de calories, totales et pour les différentes catégories énergétiques, consommées lors du buffet à volonté.**

*n=11 ou n=10 (sans le volontaire #6 ayant moins dormi en extension la nuit précédant le buffet à volonté).*

La Figure 63a montre que les différences de consommation calorique totale et de lipides lors du buffet de la condition de sommeil habituel à la condition d'extension de sommeil étaient inversement corrélées aux changements de TTS la veille de ce buffet : plus la durée de sommeil était augmentée, plus la consommation calorique totale et de lipides étaient diminuées ( $r_{Sp}=-0.75$ ,  $p<0.02$  et  $r_{Sp}=0.70$ ,  $p=0.031$ , respectivement). Aucune relation n'a été détectée entre la différence de consommation de glucides ou de protéines et les changements de TTS (respectivement  $r_{Sp}=-0.21$ ,  $p=0.56$  et  $r_{Sp}=0.11$ ,  $p=0.75$ ). Ces corrélations persistaient même après avoir retiré de l'analyse le volontaire ayant moins dormi à J8 ( $r_{Sp}=-0.65$ ,  $p=0.06$  pour la quantité de calories totale et  $r_{Sp}=-0.58$ ,  $p=0.10$  pour les lipides). L'analyse réalisée sur les 8 nuits d'actigraphie révèle toujours une association négative entre la différence de calories totale ou de lipides et les différences de TTS, mais ces corrélations n'atteignaient plus la significativité (respectivement  $r_{Sp}=-0.33$ ,  $p=0.34$  et  $r_{Sp}=-0.4$ ,  $p=0.25$ ).

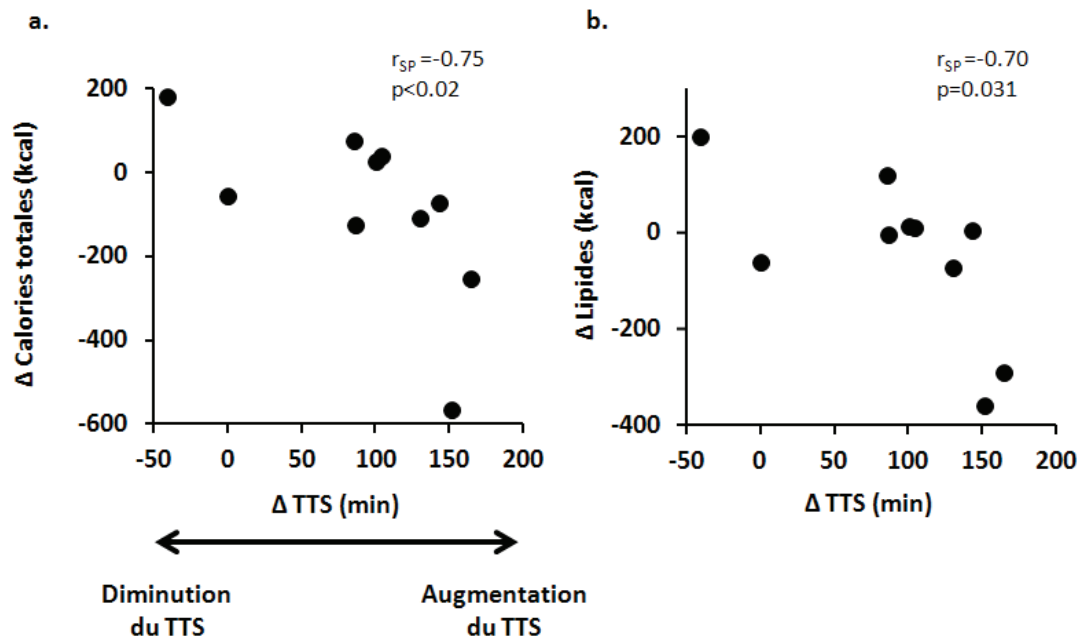


Figure 63 : Relation entre les différences (extension – habituel) de temps total de sommeil (TTS) mesuré par polysomnographie à J8 et les différences de calories totales (panneau a.) et de lipides consommés (panneau b.)

$n=10$  (données indisponibles pour le sujet #1 ayant pris 10 kg entre les 2 conditions expérimentales et ayant arraché ses électrodes)

## c. Marqueurs physiologiques

### i. Régulation neuroendocrinienne de l'appétit

Les données de 6 sujets sont actuellement disponibles. Etant donné cette petite taille d'échantillon, les résultats des tests statistiques sont à prendre avec précaution et les données individuelles sont illustrées en prenant soin d'identifier le volontaire ayant diminué son TTS la veille de l'HGPO en raison d'un problème technique, le volontaire ayant pris du poids entre les 2 sessions expérimentales et l'unique fille de ce sous-groupe. Les analyses statistiques sont réalisées avec l'entièreté de ce sous-groupe ( $n=6$ ), sans le sujet 1 ayant pris du poids entre les 2 conditions expérimentales ( $n=5$ ) ou sans le sujet ayant moins dormi en extension à J8 ( $n=5$ ).

**Hormone orexigène :** Les concentrations à jeun de ghréline totale et acylée ainsi que leur réponse à l'ingestion de glucose étaient similaires dans les deux conditions de sommeil pour l'ensemble du groupe ( $n=6$  ; Figure 64). Cependant, on observe une tendance pour une augmentation de la suppression de ghréline acylée après ingestion de glucose (+11 [-3 ; +23]%,  $p=0.16$ ) et une diminution de 10 [-25 ; -10] % du maximum post-ingestion ( $p=0.16$ ). Le rebond de ghréline totale tendait à être diminué de 13 [-23 ; -2] % si on retire de l'analyse le volontaire qui a pris du poids ( $n=5$ ,  $p=0.19$ ).

**Hormones anorexigènes :** Les concentrations à jeun et aires sous la courbe de leptine et de PYY étaient également similaires dans les 2 conditions de sommeil ( $n=6$  ; Figure 65). En revanche, les concentrations à jeun du PP étaient augmentées en extension de sommeil (+25

[+21 ; +32]%,  $p=0.03$ ) et l'aire sous la courbe de  $t=0$  à  $t=120\text{min}$  tendait à l'être (+24 [+22 ; +37]%,  $p=0.06$ ).

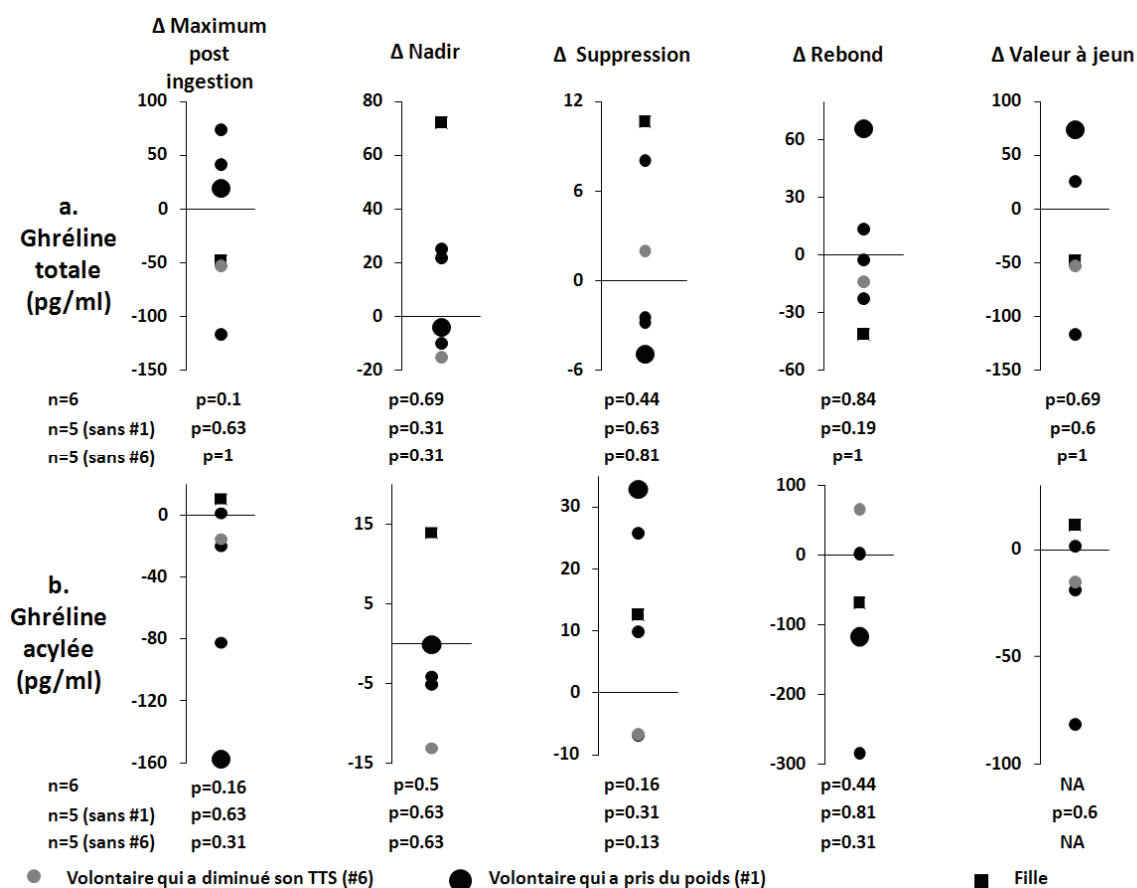


Figure 64 : Différences individuelles des caractéristiques de la réponse à l'ingestion de glucose et valeurs à jeun de ghréline totale et acylée (extension – habituel).

$n=6$

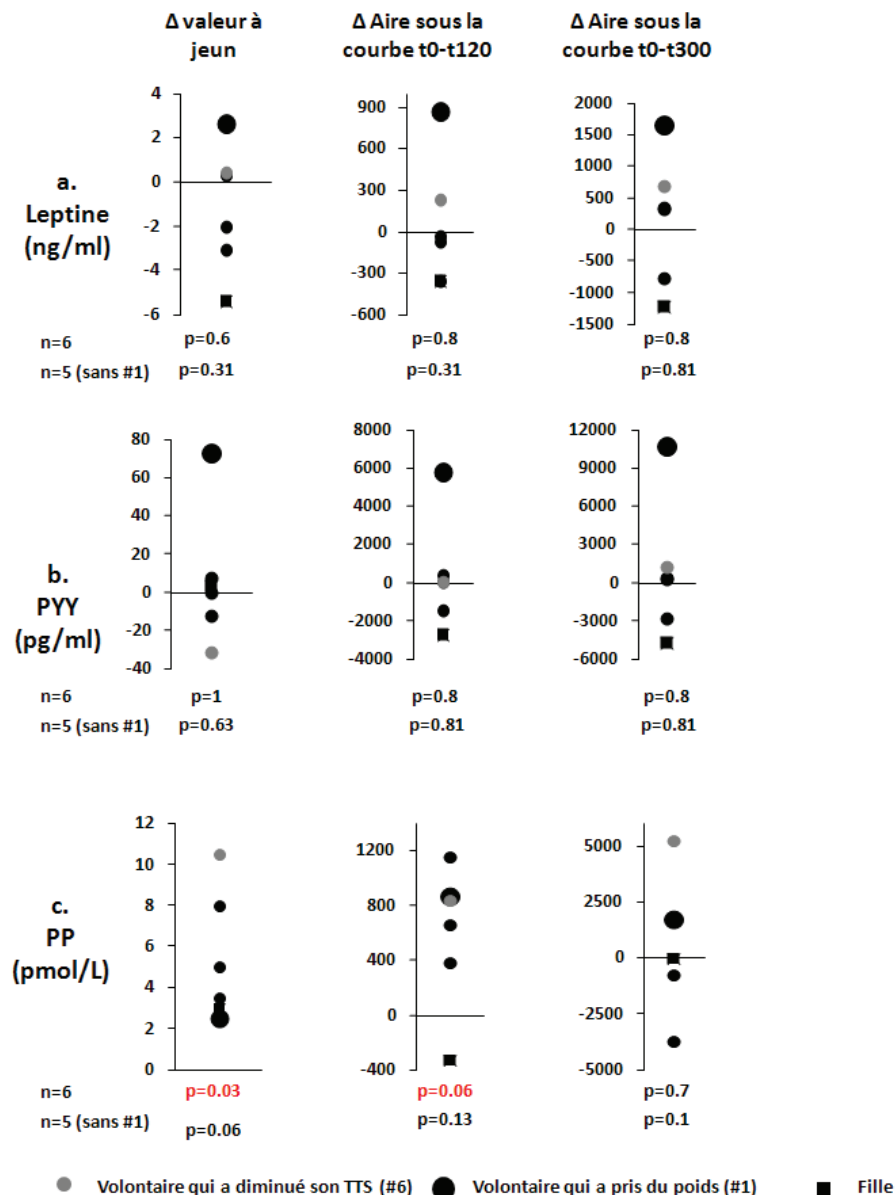


Figure 65 : Différences (extension – habituel) individuelles de valeur à jeun et d'aires sous la courbe de leptine, PYY et PP.

Nous avons alors tenté de déterminer si les variations de concentrations hormonales étaient associées tout d'abord aux variations de poids et de masse grasse entre les 2 conditions expérimentales, et ensuite, aux différences de TTS et de consommation calorique lors du buffet à volonté. Etant donné la taille de l'échantillon, nous ne rapporterons ici que les fortes corrélations ( $r_{Sp} > 0.85$ ) significatives ( $p < 0.05$ ).

Seuls le rebond de ghréline totale et le maximum post-ingestion de ghréline acylée étaient corrélés aux variations de poids (Figure 66) ; plus le poids était augmenté plus le rebond de ghréline totale était augmenté ( $r_{Sp} = 0.88$ ,  $p = 0.03$ ) et plus le maximum post ingestion de ghréline acylée était diminué ( $r_{Sp} = -0.88$ ,  $p = 0.03$ ). La corrélation entre l'augmentation du poids et la diminution du maximum post-ingestion de ghréline acylée suggère que la diminution du maximum post-ingestion de ghréline acylée après extension de sommeil serait essentiellement liée aux variations de poids entre les 2 conditions. Ces

corrélations n'étaient plus significatives en retirant de l'analyse le sujet ayant pris 10 kg entre les 2 conditions ( $r_{Sp}=0.8$  et  $r_{Sp}=-0.8$ , respectivement,  $p=0.13$ ).

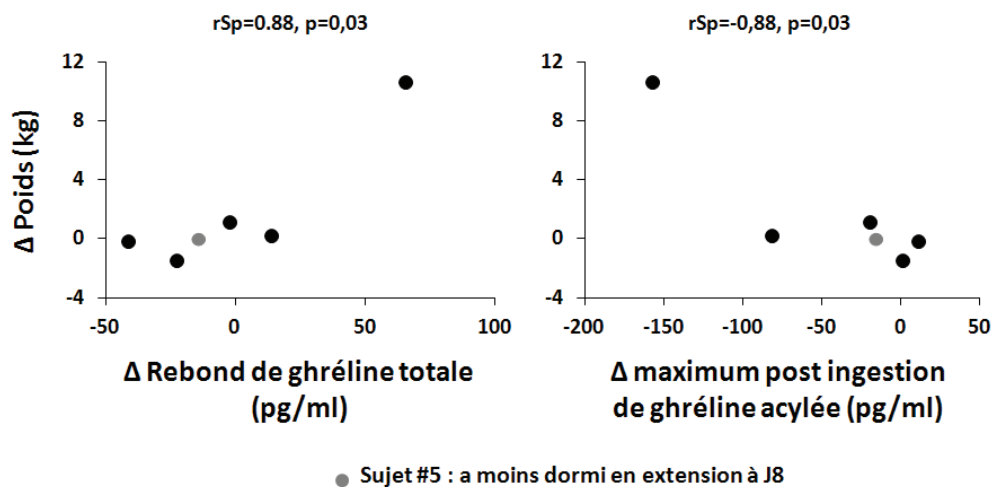


Figure 66 : Association entre les différences (extension – habituel) de rebond de ghréline totale et de maximum post ingestion de ghréline acylée avec les différences de poids.

Les différences de l'hormone anorexigène PYY à jeun étaient positivement corrélées aux différences de TTS à J8 ( $r_{Sp}=1$ ,  $p=0.02$ ), ainsi, plus le temps de sommeil était augmenté, moins les concentrations de PYY étaient diminuées (Figure 67a.). D'autre part, les concentrations de l'hormone orexigène ghréline à jeun étaient négativement corrélées aux différences de TTS sur 8 jours ( $r_{Sp}=-0.88$ ,  $p=0.03$ ), plus le temps de sommeil était augmenté, plus les concentrations de ghréline étaient diminuées (Figure 67b.).

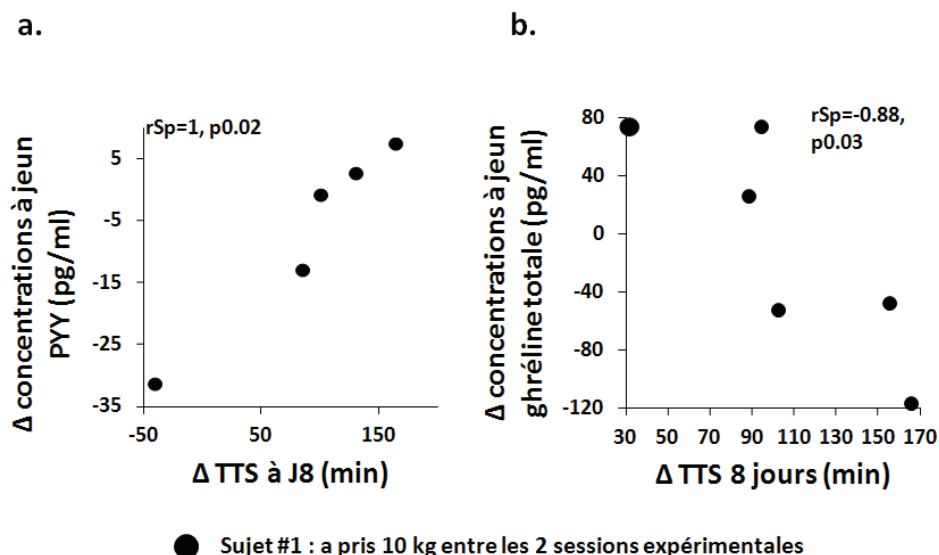


Figure 67 : Relation entre la différence (extension– habituel) de temps total de sommeil et les concentrations à jeun de PYY (a.) et de ghréline totale (b.)

a. :  $n=5$  (sans le sujet #1 ayant pris 10 kg entre les 2 sessions expérimentales et ayant arraché ses électrodes)

b. :  $n=6$ .



De plus, les concentrations à jeun de PYY étaient également associées aux différences de consommation calorique lors du buffet : moins les concentrations de PYY diminuaient, moins les volontaires consommaient de calories ( $r_{Sp}=-1$ ,  $p=0.002$ ) (Figure 68).

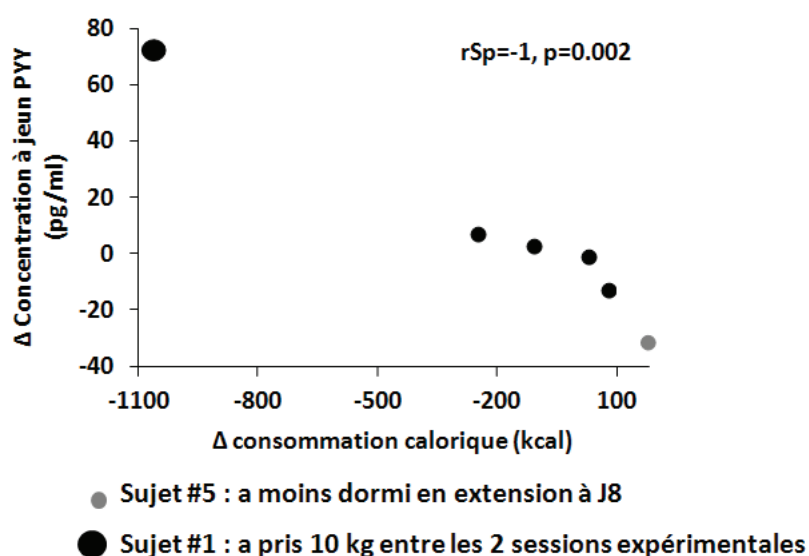


Figure 68 : Relation entre les différences de concentrations à jeun de PYY et les différences de consommation calorique lors du buffet à volonté (extension – habituel)

## ii. Régulation du métabolisme glucidique

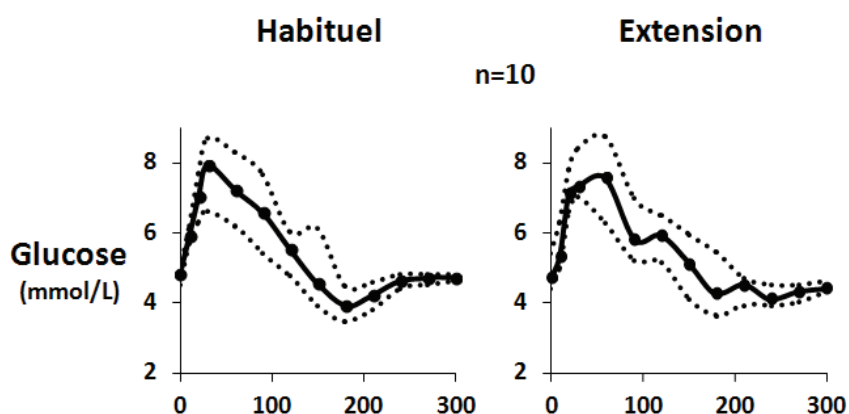


Figure 69 : Profils de glucose, au cours de l'HGPO en conditions de sommeil habituel et d'extension de sommeil.

Les données sont représentées sous forme de médianes, Q1, Q3  $n=10$  (le sujet #8 n'a été prélevé qu'à  $t=30$  car il n'avait pas un potentiel veineux suffisant pour permettre des prélèvements à cadence rapprochée).

Les profils de glucose au cours de l'HGPO étaient disponibles pour 10 volontaires (Figure 69). La glycémie à jeun, à  $t=120$  ainsi que l'aire sous la courbe de glucose de  $t=0$  à  $t=120$  et à  $t=300$  étaient similaires dans les deux conditions ( $-3$   $[-6$  ;  $+3]\%$ ,  $p=0.94$  ;  $+9$   $[-5$  ;  $+13]\%$ ,  $p=0.16$  ;  $+2$   $[-7$  ;  $+10]\%$ ,  $p=0.63$  ;  $0$   $[-7$  ;  $+10]\%$ ,  $p=0.77$ , respectivement). Les résultats étaient

similaires en retirant de l'analyse le volontaire ayant pris du poids et/ou le volontaire ayant moins dormi en extension à J8. En condition de sommeil habituel, le profil de glucose au cours de l'HGPO était monophasique pour 9 des 10 volontaires, profil de réponse ayant été associé à un risque accru de diabète de type 2. Après une semaine d'extension de sommeil, 1/3 des sujets ayant présenté une réponse monophasique en condition habituelle a développé une réponse biphasique en condition d'extension de sommeil.

Etant donné que l'insuline, le cortisol, la résistine et l'adiponectine n'ont été dosés que pour les 6 premiers sujets, les résultats des tests statistiques concernant ces hormones sont à prendre avec précaution et les données individuelles sont illustrées en prenant soin d'identifier le volontaire ayant diminué son TTS la veille de l'HGPO, le volontaire ayant pris du poids entre les 2 sessions expérimentales et la fille de ce sous-groupe. Les analyses statistiques exploratoires ont été réalisées avec l'entièreté de ce sous-groupe (n=6) et sans le sujet ayant pris du poids entre les 2 conditions expérimentales (n=5). L'analyse n'a pas été effectuée sans le sujet #6 car il ne semblait pas présenter de valeurs extrêmes pour ces variables.

Aucune différence n'a été détectée pour les concentrations à jeun et les aires sous la courbe de t=0 à t=120 et à t=300 pour l'insuline et l'index HOMA, index dont l'augmentation témoigne d'une diminution de la sensibilité à l'insuline (Figure 70). L'index de Matsuda, un autre index dont l'augmentation témoigne d'une diminution de la sensibilité à l'insuline, et les index de Stumvoll évaluant la 1<sup>ère</sup> et la seconde phase de sécrétion de l'insuline étaient également similaires dans les deux conditions. Les concentrations à jeun et les caractéristiques de la réponse à la charge orale de glucose d'adiponectine et de résistine n'étaient pas affectées par la condition de sommeil (Figure 71). En revanche, les concentrations de cortisol tendaient à être plus élevées de 25 [+2 ; +61]% au réveil (p=0.09).

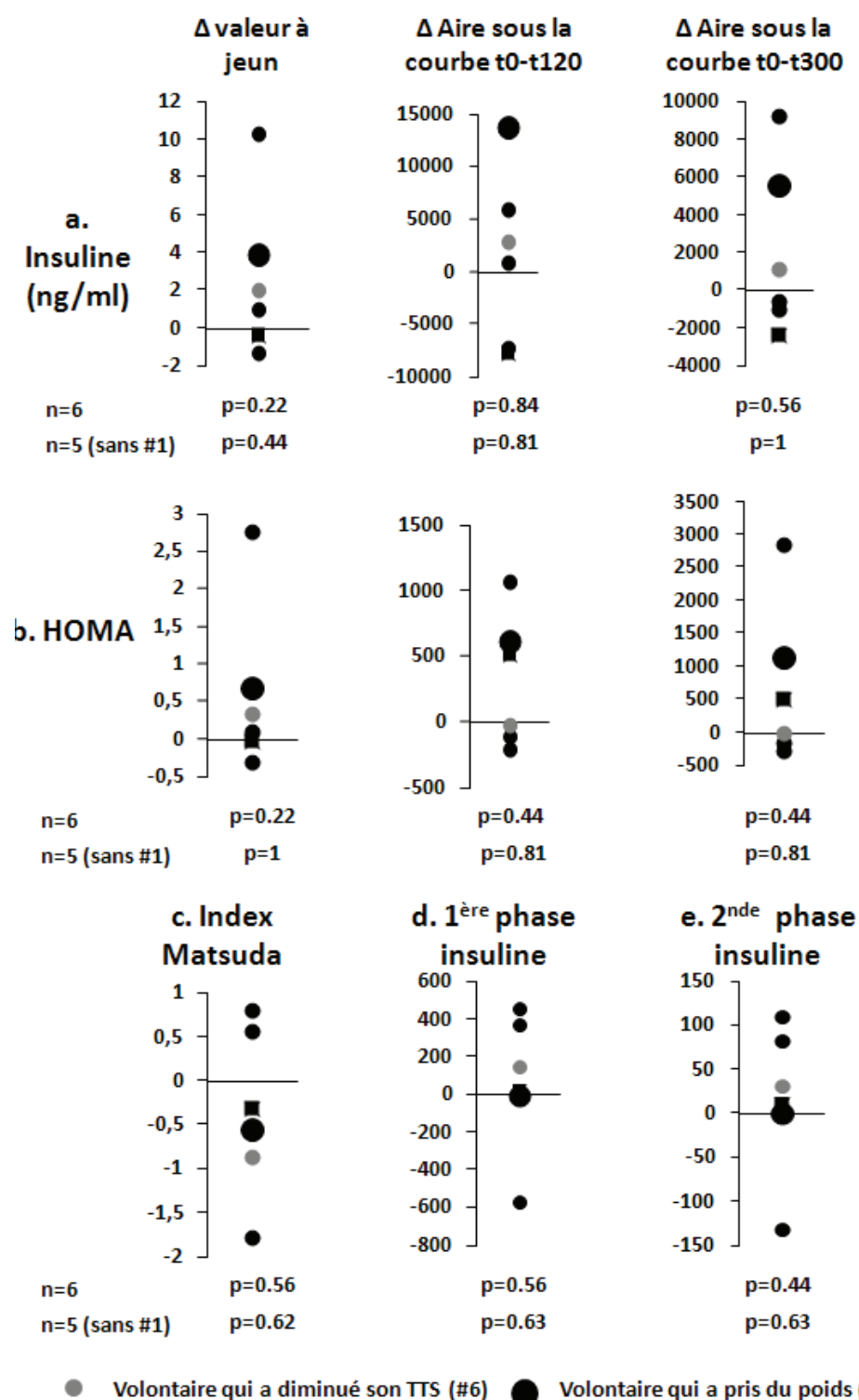


Figure 70 : Différences (extension – habituel) individuelles de valeur à jeun et aires sous la courbe d’insuline et d’index HOMA ainsi que des index Matsuda et Stumvoll (évaluation de la 1<sup>ère</sup> et 2<sup>nde</sup> phase de l’insulinosécrétion).

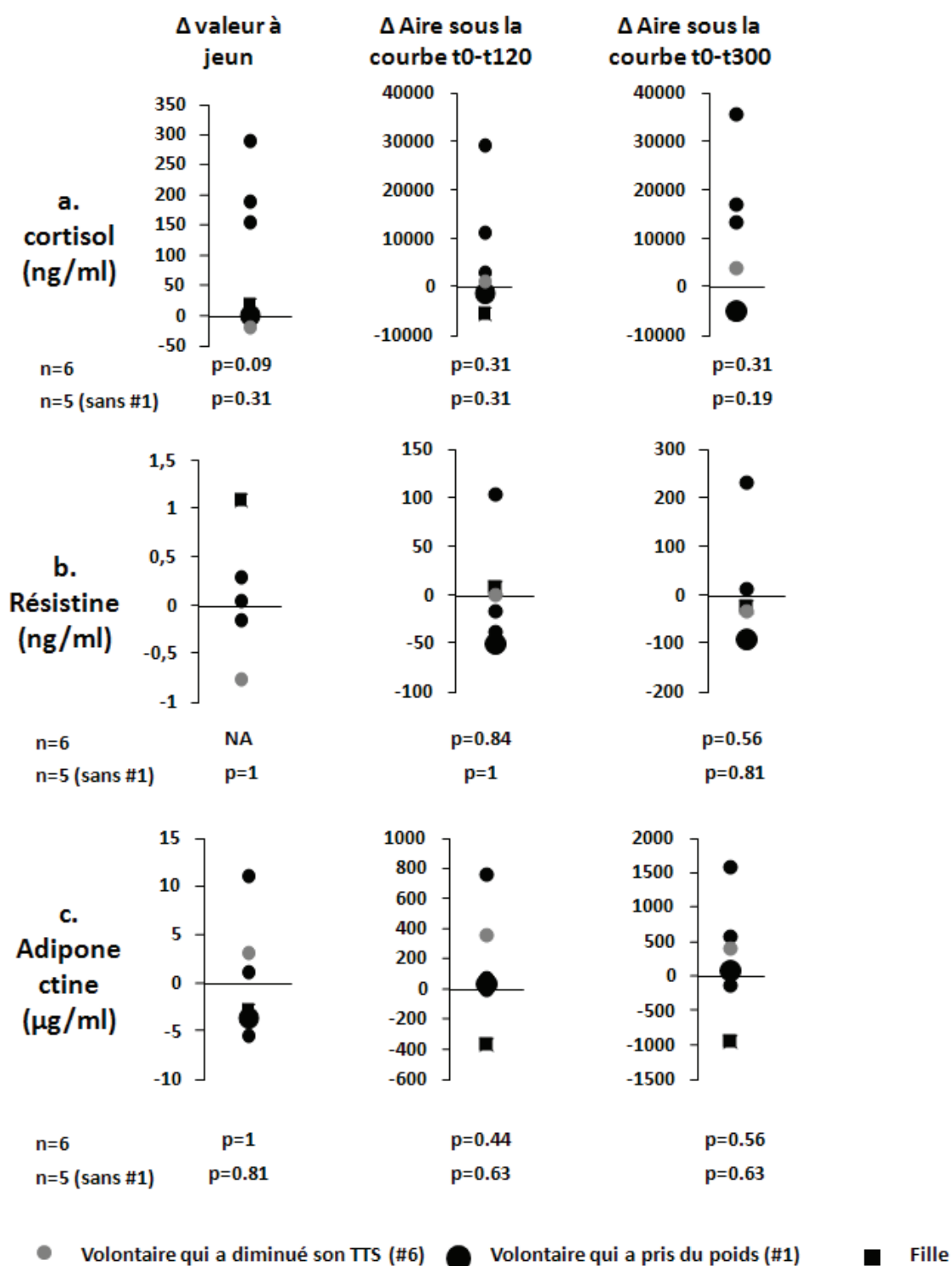


Figure 71 : Différences (extension – habituel) individuelles de valeurs à jeun et aires sous la courbe de cortisol, résistine et adiponectine.

Nous avons alors tenté de déterminer si les variations de concentrations hormonales ou d'index étaient associées tout d'abord aux variations de poids et de masse grasse entre les 2 conditions expérimentales, et ensuite, aux différences d'architecture du sommeil. Etant donné la taille de l'échantillon, nous ne rapporterons ici que les fortes corrélations ( $r_{Sp} > 0.88$ ) significatives ( $p < 0.05$ ).

Aucune association n'a été détectée entre les différences de concentrations de glucose et d'hormones ou index impliqués dans la régulation du métabolisme glucidique et les différences de poids et d'adiposité entre les deux sessions expérimentales.

Aucune association n'a été détectée entre les différences de TTS et les différents index étudiés. En revanche, les différences de temps passé en SLP étaient associées aux différences de glycémie et d'insulinémie à jeun ainsi qu'à un index de sensibilité à l'insuline (Figure 72). Ainsi, plus les volontaires avaient la capacité à augmenter leur durée de SLP à J8, plus la glycémie et l'insulinémie à jeun étaient diminuées (respectivement,  $r_{Sp} = -0,66$ ,  $p = 0,04$  et  $r_{Sp} = -1$ ,  $p < 0,02$ ) et plus l'index HOMA était diminué, c'est-à-dire, plus la sensibilité à l'insuline était améliorée ( $r_{Sp} = -1$ ,  $p < 0,02$ ).

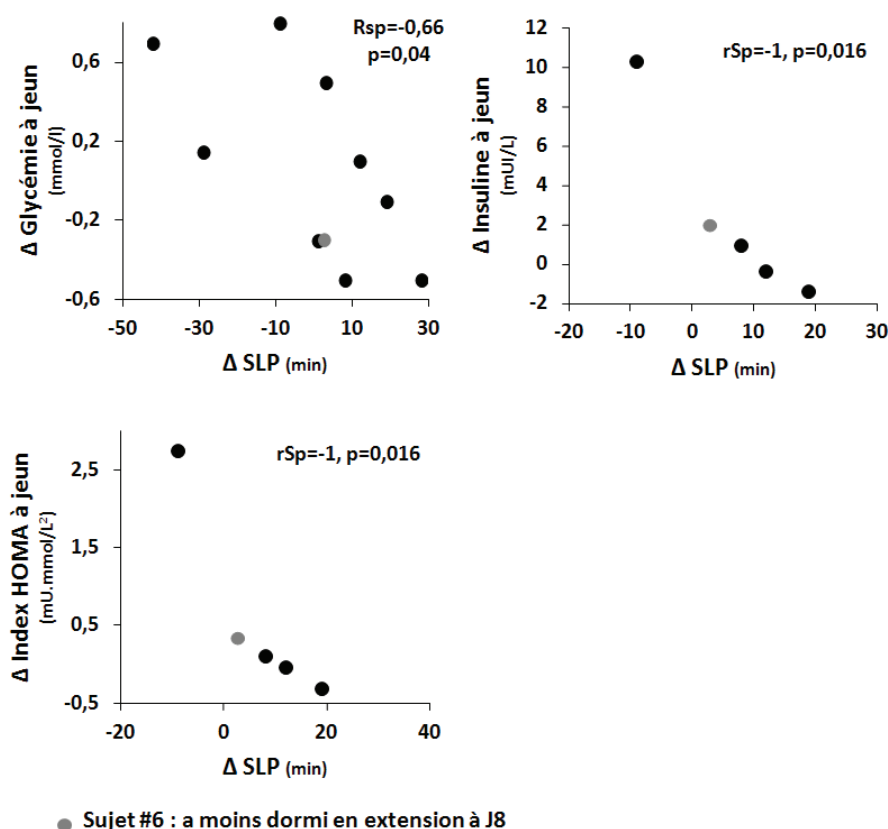


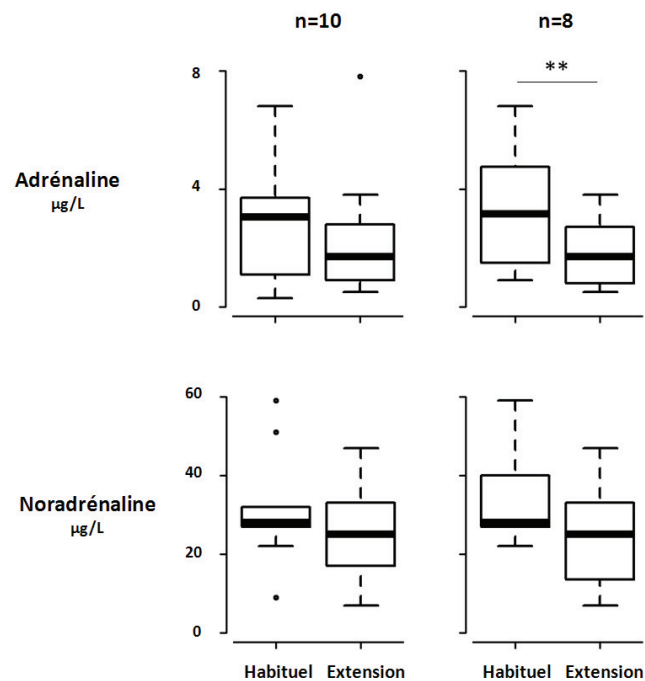
Figure 72 : Association entre les différences de temps passé en sommeil lent profond (SLP) à J8 et les différences de glycémie, de concentration d'insuline et d'index HOMA à jeun.  
 $n = 10$  et  $n = 5$  (sans le sujet #1 qui a pris 10kg et arraché ses électrodes).

### iii. Système nerveux autonome

#### Catécholamines urinaires

Les concentrations urinaires d'adrénaline et de noradrénaline mesurées au cours d'une période commune de 12h comprenant le sommeil étaient similaires dans les deux conditions expérimentales sur la taille d'échantillon maximale ( $p > 0,2$ , Figure 73). En retirant de l'analyse le volontaire ayant pris du poids et le volontaire ayant moins dormi en extension à

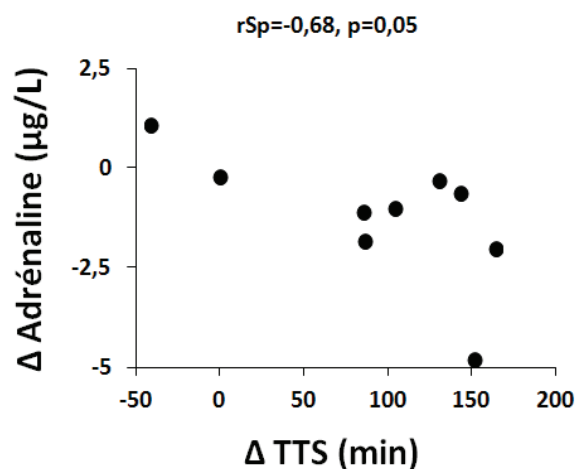
J8, les concentrations d'adrénaline étaient diminuées de 44 [-55 ; -28]% dans la condition d'extension de sommeil en comparaison de la condition de sommeil habituel ( $p=0.008$ ). En revanche les concentrations de noradrénaline restaient similaires dans les deux conditions (25 [15 ; 33] vs 28 [27 ; 33]  $\mu\text{g/L}$ ,  $p=0.14$ ).



**Figure 73 : Boîtes de dispersions des concentrations d'adrénaline et de noradrénaline en conditions de sommeil habituel et d'extension de sommeil déterminées lors de la collecte d'urine de 21h à 9h.**

\*\* :  $p<0.01$ .  $n=10$  (-sujet #2),  $n=8$  (sans le volontaire #1 ayant pris 10kg entre les 2 sessions expérimentales et sans le volontaire #6 ayant moins dormi en extension à J8).

Enfin, les différences de concentrations d'adrénaline observées après extension de sommeil étaient négativement corrélées aux différences de TTS à J8 (Figure 74): plus le TTS était augmenté, plus les concentrations d'adrénaline étaient diminuées ( $r_{\text{Sp}}=-0.68$ ,  $p=0.05$ ). Aucune corrélation significative n'a été trouvée entre les différences de concentration de noradrénaline et les différences de sommeil.

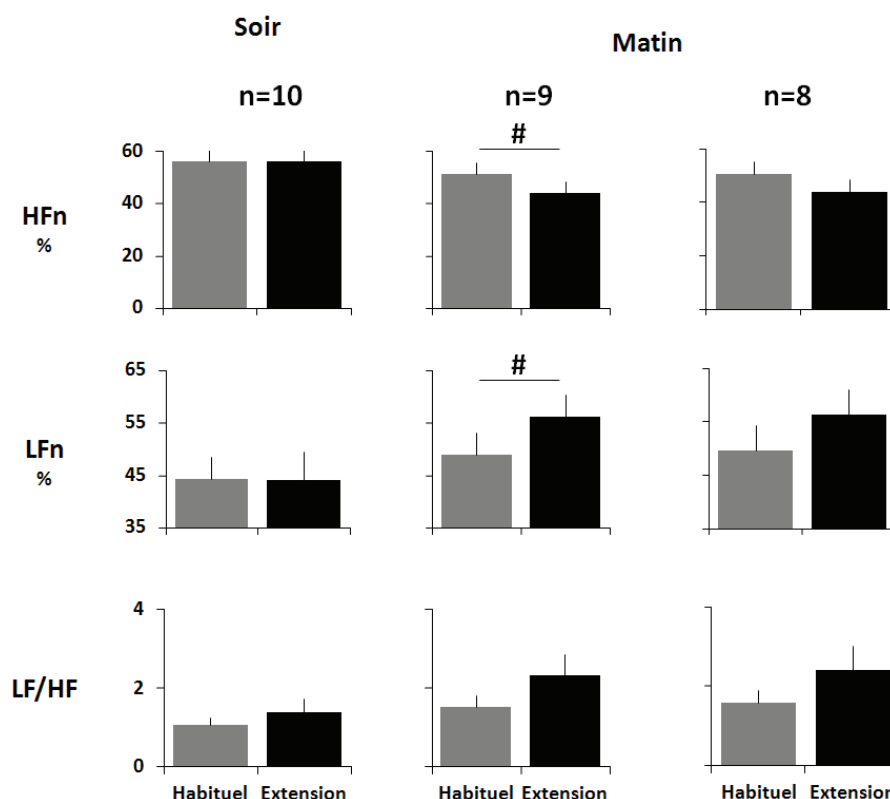


**Figure 74 : Relation entre les différences (extension – habituel) de TTS à J8 et les différences de concentrations d'adrénaline.**

*n=9 (sans #2 et sans #1 ayant pris 10 kg entre les 2 sessions expérimentales et ayant arraché ses électrodes)*

### **Balance sympathovagale cardiaque**

Contrairement à ce qui était attendu, l'index HF<sub>n</sub>, qui reflète l'activité du système nerveux parasympathique, tendait à être diminué de  $7 \pm 3\%$  le matin en condition d'extension de sommeil ( $F(1, 8)=4$ ,  $p=0.06$ ) et l'index LF<sub>n</sub>, qui reflète l'activité du système nerveux sympathique tendait à être augmenté de  $7 \pm 3\%$  ( $F(1,8)=4$ ,  $p=0.06$ ) (Figure 75). En conséquences, le ratio LF/HF était diminué mais cette différence n'atteignait pas la significativité ( $F(1,8)=2$ ,  $p=0.2$ ). Aucun effet de la condition n'a été détecté pour ces trois variables le soir. Ces différences n'étaient plus significatives si on retire de l'analyse le volontaire ayant moins dormi en extension à J8 ( $p>0.12$ ).



**Figure 75 : Effet de la condition de sommeil sur les index HFn, LFn et leur rapport mesurés lors des enregistrements avec respiration contrôlée à la fin de chaque période ambulatoire toutes les deux heures le soir et le matin.**

# :  $p < 0.10$ . n=10 (sans le volontaire ayant pris 10 kg à cause d'un problème technique) ou n=9 (des données ne sont pas disponibles le matin pour le sujet #4 à cause de problèmes techniques) ou n=8 (sans le sujet #6 qui a moins dormi à J8).

#### IV. Discussion

Un faisceau d'arguments épidémiologiques et expérimentaux indique qu'un manque de sommeil pourrait constituer un facteur de risque d'obésité et de diabète. Si les effets délétères d'une restriction de sommeil sur la santé métabolique sont aujourd'hui reconnus, aucune étude n'a, à ce jour, tenté d'intervenir sur la durée du sommeil pour améliorer le tableau métabolique de sujets obèses ou diabétiques. Notre étude visait à évaluer l'effet d'une extension de sommeil d'au moins 1h par nuit pendant 8 nuits consécutives sur les marqueurs subjectifs, comportementaux et physiologiques de l'obésité et de ses comorbidités chez des adolescents et des jeunes adultes en surpoids ou obèses dormant habituellement moins de 7h par nuit.

Notre intervention a entraîné une augmentation du temps de sommeil de 1h42. La durée de sommeil est ainsi passée de 5h55, une durée associée dans les études épidémiologiques au risque d'obésité le plus élevé, à 7h37, une durée associée au risque d'obésité le plus faible<sup>208</sup>. Cette augmentation du temps de sommeil était immédiate, sauf pour 3 sujets et s'est maintenue durant les 8 jours consécutifs, sauf pour 2 sujets qui n'ont pas augmenté leur TTS la dernière nuit l'un en raison d'un bruit généré par une climatisation défectueuse, et l'autre en raison d'un épisode de diarrhée. Une augmentation du temps de sommeil est donc faisable dans cette tranche d'âge et ce, sans altérer significativement la



qualité du sommeil. En effet, que ce soit par actigraphie ou par PSG, la durée des éveils intra-nuit n'a été augmentée que de 12 et 20 minutes, respectivement, et l'endormissement était retardé de 9 et 17 minutes en condition d'extension de sommeil en comparaison de la condition de sommeil habituel. Ces augmentations traduisent les effets d'une pression de sommeil diminuée en condition d'extension de sommeil mais les durées observées restent physiologiques<sup>392</sup>. L'actigraphie réalisée durant 8 nuits n'a pas révélé d'altération de l'efficacité du sommeil en condition d'extension de sommeil alors que c'était le cas par PSG, la méthode de référence. Si la méthode actigraphique a une bonne sensibilité pour la détection du sommeil (97-99%), elle a une faible spécificité pour la détection de l'éveil (34-44%)<sup>336</sup>. Ainsi, l'efficacité de sommeil moyenne mesurée par PSG était de 91% en session habituelle et de 87% en session d'extension de sommeil, valeur toujours conforme aux données normatives rapportées pour cette tranche d'âge<sup>392</sup>. L'augmentation du temps de sommeil se traduisait majoritairement par une augmentation de SLL et de SP, la durée de SLP et la somme de l'activité delta en sommeil lent n'étant pas affectées. Ces résultats sont en accord avec des études expérimentales qui montrent une diminution de SP et SLL proportionnelle à la restriction de sommeil alors que le SLP est mieux préservé<sup>267,277,393</sup>. Nous avons pu noter une grande variabilité interindividuelle de l'effet de l'extension de sommeil sur sa durée et son architecture avec des augmentations moyennes de TTS allant de +30 min à +2h45, des augmentations de SLL et de SP allant respectivement de +15 min à +1h51 et de +0 à +1h et des variations de SLP allant de -38 à +34 min. Par ailleurs, nous avons observé que la variabilité interindividuelle pour certaines de ces variables pourrait être expliquée par la différence de temps de sommeil entre les veilles de jours de repos et les veilles de jours travaillés (différence absolue de -1h10 à +4h24 et différence relative de -17 à +91%). Cet aspect sera plus particulièrement discuté dans un paragraphe ultérieur.

Au niveau subjectif, les volontaires rapportaient avoir plus de difficultés à s'endormir et à avoir un sommeil de moins bonne qualité, en accord avec l'augmentation objective de latence d'endormissement et d'efficacité du sommeil en condition d'extension de sommeil. En revanche, ils rapportaient également avoir plus de facilités à se réveiller et se sentir plus en forme au réveil. De même, les scores de somnolence et de vitalité étaient améliorés le matin, en accord avec la majorité des études de privation de sommeil qui montrent que ces variables sont principalement affectées le matin<sup>394</sup>. Les résultats des tests psychométriques n'ont pas encore été explorés. Une étude récente a rapporté une amélioration de certains aspects de la performance cognitive après 3 semaines d'extension de sommeil graduelle chez des petits dormeurs adolescents, leur durée de sommeil passant ainsi de 6h55 à 7h10 en semaine et de 7h20 à 7h40 le week-end<sup>395</sup>. Notre étude ayant entraîné une plus grande augmentation du temps de sommeil, nous espérons également observer des effets positifs de notre intervention sur les tests psychométriques.

En plus d'améliorer la somnolence et les performances à des tests psychométriques, nous avons émis l'hypothèse qu'étendre la durée du sommeil diminuerait la faim, l'appétit et la prise alimentaire et aurait des effets bénéfiques sur l'activité physique, la régulation neuroendocrinienne de l'appétit, l'activité du système nerveux autonome, l'axe HHS, les profils lipidiques et l'état inflammatoire. La totalité de ces variables n'ayant pas encore été analysée, je discuterai ici l'effet de notre intervention sur la faim, l'appétit, la prise calorique, la régulation neuroendocrinienne de l'appétit et l'activité du système nerveux autonome.

Notre intervention a entraîné une diminution de 20% de l'appétit pour les aliments gras et sucré, en accord avec les 30% d'augmentation de l'appétit pour les aliments à haute

densité énergétique rapportés après 6 nuits de restriction de sommeil chez des jeunes hommes en bonne santé<sup>318</sup>. En revanche, nous n'avons pas démontré d'effets de l'extension de sommeil sur la faim. La littérature rapporte des résultats contradictoires en ce qui concerne les effets d'une restriction de sommeil sur la faim puisque seulement 4 études sur les 14 publiées rapportent une augmentation de faim (chapitre « rappels physiologiques et bibliographiques » IV.2.c.). Fait important, cette mesure subjective ne serait pas systématiquement corrélée à la prise alimentaire puisque St Onge et collaborateurs ont rapporté une augmentation de prise calorique de 300 kcal/j après 5 nuits de 4h au lit malgré l'absence d'une augmentation de faim<sup>308</sup>.

La majorité des études rapportent une augmentation de la prise calorique et/ou du grignotage<sup>282,300-301,303,307-308</sup> après une ou plusieurs nuits de sommeil écourté. Bien que la consommation calorique totale et pour différentes catégories alimentaires évaluée pendant 4 jours consécutifs à l'aide d'un carnet alimentaire était similaire dans les 2 conditions expérimentales, le grignotage était diminué de 27% en condition d'extension de sommeil, notamment en raison d'une diminution de la consommation de protéines et de glucides. Ceci était en accord avec l'augmentation du grignotage observé par Nedeltcheva et collaborateurs après 14 nuits de 5.5h au lit<sup>305</sup>. Lors du buffet à volonté présenté à la fin de chaque session expérimentale, seule la consommation de protéines était diminuée en condition d'extension de sommeil. Néanmoins, en retirant de l'analyse le volontaire ayant moins dormi en extension la veille du buffet en raison d'un bruit généré par une climatisation défectueuse, la consommation calorique totale était diminuée de 91 kcal. Ces résultats suggèrent qu'une extension de sommeil réduit la prise alimentaire, mais qu'une seule nuit perturbée peut compromettre cet effet bénéfique. Un tel résultat avait déjà été montré par Brondel et al en 2010 où une seule nuit courte avait entraîné une augmentation de prise calorique le jour suivant<sup>300</sup>. Cette diminution de prise calorique, bien que modeste, pourrait être cliniquement significative puisque l'épidémie d'obésité serait expliquée par un surplus quotidien de 50 kcal<sup>311</sup>.

L'ensemble de ces résultats suggère qu'une extension de sommeil favoriserait une diminution de l'apport énergétique. Il reste à déterminer les effets de cette intervention sur la dépense énergétique quotidienne et si ces modifications sont associées à une perte de poids. Bien que 6 études aient rapporté des gains de poids de 0.4 à 0.8 kg ou une augmentation de l'adiposité après 4 à 14 nuits de restriction de sommeil<sup>282,301,303,307,313</sup>, en comparaison de la condition de référence, il est très peu probable que nous observions de telles différences. En effet, les différences de TTS allaient de 2h15 à 6h dans ces études, durées bien supérieures à celle obtenue dans notre étude. De plus, la différence de prise calorique observée dans notre étude était de 91 kcal, alors qu'elle était de 300 à 560 kcal dans ces études. Il est donc probable qu'une extension de sommeil de 1h40 nécessite plusieurs semaines pour entraîner des effets mesurables sur le poids ou l'adiposité viscérale.

Une analyse préliminaire sur un échantillon de 6 sujets suggère que ces diminutions d'appétit et de prise alimentaire après extension de sommeil pourraient être associées à des modifications de la régulation neuroendocrinienne de l'appétit. L'analyse des effets de notre intervention sur l'hormone orexigène ghréline ne s'est pas limitée à l'évaluation des concentrations moyennes de ghréline totale, comme dans la grande majorité des études (chapitre « rappels physiologiques et bibliographiques » IV.2.c.), mais elle a également intégré les caractéristiques de la réponse de la ghréline totale et acylée, la forme active de la ghréline, à l'ingestion de glucose (maximum post-ingestion, suppression, rebond) qui sont

des index plus étroitement corrélés à la prise alimentaire <sup>396</sup>. Conformément à nos hypothèses, après extension de sommeil, la suppression des taux de ghréline acylée tendait à être augmentée, les concentrations maximales de ghréline acylée post ingestion tendaient à être diminuées et le rebond de ghréline totale tendait à être diminué. Cependant, les différences de maximum post-ingestion de ghréline acylée étant corrélées aux différences de poids entre les 2 conditions expérimentales, elles seraient la conséquence de cette différence de poids plutôt que de l'extension de sommeil. Ces résultats préliminaires suggèrent qu'une extension de sommeil pourrait diminuer le signal orexigène. Aucun effet de notre intervention n'a été observé sur les concentrations de leptine anorexigène. Bien que les différences de leptine n'étaient pas corrélées aux différences de poids entre les 2 conditions expérimentales, il n'est pas exclu que l'augmentation de masse grasse observée en condition d'extension puisse avoir bruité l'effet de l'extension de sommeil en raison du lien bien établi entre leptine et adiposité <sup>108</sup>. D'autre part, la leptine constituant plutôt un signal à long terme de l'état énergétique, le fait que nous n'ayons pas contrôlé l'apport alimentaire au cours de la semaine ambulatoire pourrait avoir modifié les taux de leptine dans un sens contraire à celui de notre intervention. En effet, la possible diminution de prise alimentaire au cours de la semaine est susceptible de diminuer les concentrations de leptine, alors que nous nous attendions à une augmentation de leptine après extension de sommeil. En accord avec cette hypothèse, les études ayant évalué l'effet d'une restriction de sommeil sur la leptine sans avoir contrôlé l'apport alimentaire ont rapporté soit une absence d'effet, soit un effet inverse à celui observé dans les études ayant contrôlé l'apport calorique (chapitre « rappels physiologiques et bibliographiques » IV.2.c.). L'effet le plus net de notre intervention sur le signal anorexigène se porte sur les concentrations de PP qui étaient augmentées après extension de sommeil. L'injection de cette hormone, à la fois chez des individus de poids normal et des patients présentant un syndrome de Prader Willi, inhibe la prise alimentaire et la vidange gastrique et pourrait augmenter la dépense énergétique via une stimulation du nerf vague <sup>397</sup>. L'utilisation de cette molécule est d'ailleurs actuellement envisagée dans le traitement de l'obésité <sup>398</sup>. L'augmentation de PP observée au cours de notre étude pourrait donc traduire un effet bénéfique de notre intervention sur la régulation de l'appétit.

Nos résultats préliminaires ne montrent pas d'effet de l'extension de sommeil sur les concentrations de glucose ou d'insuline à jeun, sur la tolérance au glucose ou la sensibilité à l'insuline. Les taux à jeun de l'hormone contre-régulatrice cortisol étaient plus élevés après 1 semaine d'extension de sommeil par rapport à la condition de sommeil habituel, reflétant ainsi le lever plus tardif d'un certain nombre de volontaires en extension de sommeil. En effet, le réveil matinal est connu pour être associé à une augmentation transitoire des taux de cortisol. Nous ne disposons pas actuellement des concentrations de cortisol en soirée qui seraient plus à même d'avoir des effets sur le métabolisme glucidique que les concentrations matinales <sup>363</sup>.

Nous avons émis l'hypothèse que l'activité sympathique serait diminuée et/ou que l'activité parasympathique serait augmentée après extension de sommeil et que ce changement pourrait modifier favorablement la régulation neuroendocrinienne de l'appétit et le métabolisme glucidique. En accord avec l'augmentation des catécholamines observée après restriction de sommeil <sup>273-274</sup>, l'extension de sommeil était associée à une diminution des concentrations d'adrénaline nocturne. En revanche, en journée, nos analyses préliminaires ont montré une augmentation de l'activité sympathique et une diminution de

l'activité parasympathique le matin après 8 nuits d'extension de sommeil. Ces résultats restent à être expliqués.

Enfin, fait important, nous avons montré que les différences d'un certain nombre de variables entre les 2 conditions de sommeil étaient corrélées aux modifications de la durée et de l'architecture du sommeil. Ainsi, plus le TTS était augmenté, plus l'appétit pour les aliments à haute densité énergétique, la prise alimentaire et la ghréline orexigène étaient diminués et moins le PYY anorexigène était diminué. Les différences de variables impliquées dans le métabolisme glucidique étaient quant à elle associées aux différences de SLP. Plus le SLP était augmenté après extension de sommeil, plus le glucose, l'insuline et l'index HOMA à jeun étaient diminués ; la diminution de HOMA traduisant une augmentation de la sensibilité à l'insuline. Ceci met en exergue l'importance du SLP sur cet aspect du métabolisme énergétique qui avait très élégamment été mis en évidence par Tasali et collaborateurs<sup>296</sup> qui, après suppression sélective de SLP, avait rapporté une diminution de sensibilité à l'insuline proportionnelle à l'ampleur de la suppression de ce stade. Les effets bénéfiques d'une extension du temps passé au lit serait donc grandement dépendants de la réponse des sujets à l'intervention en termes de durée et d'architecture du sommeil. Or, nous avons montré que l'importance de l'augmentation du TTS et de la durée de SLP pouvait être prédite par l'augmentation relative de la durée du sommeil les jours de repos par rapport aux jours travaillés, une caractéristique susceptible de refléter la sévérité de la dette de sommeil. Ainsi, plus les volontaires augmentent habituellement leur TTS en week-end, plus ils sont capables d'augmenter le TTS, le SLP et l'activité delta lors d'une extension du temps passé au lit. Cet index de dette de sommeil pourrait donc constituer un outil permettant de prédire le succès d'une telle intervention comportementale, à la fois sur la somnolence et sur la santé métabolique. En accord avec cette hypothèse, Léger et collaborateur<sup>54</sup> ont rapporté que les courts dormeurs présentant une forte dette de sommeil, définie par une différence supérieure à 90 minutes entre la durée de sommeil estimée idéale par le volontaire et sa durée de sommeil réelle les veilles de jours travaillés, se sentaient moins reposés et avaient un score de somnolence plus élevé que les courts dormeurs ayant une dette de sommeil perçue inférieure à 90 minutes. D'autre part, une dette de sommeil importante, définie par une grande différence de TTS entre la semaine et le week-end, a été associée à un moins bon contrôle glycémique chez des patients présentant un diabète de type II<sup>399</sup>. Enfin, toujours en accord avec cette hypothèse, des résultats préliminaires de Leproult et collaborateurs<sup>400</sup> ont montré que 3 semaines d'extension de sommeil d'environ 1h par nuit en semaine diminuaient les concentrations d'insuline chez des adultes dormant habituellement moins de 7h les veilles de jours travaillés et augmentant leur durée de sommeil le week-end<sup>400</sup>.

Cette étude présente plusieurs limites. D'une part, la taille actuelle de l'échantillon est très faible (11 sujets voir 6 en fonction des variables considérées sur les 16 attendus). Les résultats préliminaires présentés ici doivent donc être considérés avec précaution et devront être confirmés et complétés une fois la taille d'échantillon cible atteinte. D'autre part, l'échantillon est hétérogène ; il comprend en effet des sujets des deux sexes, des sujets en surpoids ou obèses, et des sujets avec ou sans syndrome d'apnée du sommeil. En fonction des variables étudiées, chacune de ces caractéristiques est susceptible d'influencer les résultats. En ce qui concerne le sexe, une méta-analyse a montré que les femmes qui dorment peu ont un risque moins élevé de développer un diabète que les hommes qui dorment peu<sup>199</sup>. Ces résultats d'études épidémiologiques sont en accord avec certaines

études expérimentales de restrictions répétées de sommeil réalisées auprès de femmes qui ne montrent pas d'effet délétère du manque de sommeil sur le métabolisme glucidique (chapitre « rappels physiologiques et bibliographiques » IV.2.a). Des différences liées au genre ont également été observées dans les études ayant évalué les effets d'une restriction de sommeil sur la régulation neuroendocrinienne de l'appétit. Il a notamment été montré par St Onge et coll. que si des restrictions répétées de sommeil augmentaient la prise alimentaire dans les 2 sexes, la ghréline était augmentée chez les hommes et inchangée chez les femmes alors que les taux de GLP-1 étaient plus bas chez les femmes et inchangés chez les hommes<sup>285</sup>. Par ailleurs, l'obésité et le syndrome d'apnées du sommeil étant associés à des altérations du métabolisme énergétique (insulino-résistance, hyperleptinémie, leptino-résistance, ...), les effets d'une manipulation de la durée du sommeil sur le métabolisme chez de sujets obèses et/ou présentant un SAS pourraient être différents de ceux observés chez un sujet mince ou en surpoids avec des altérations du métabolisme énergétique moins ancrées. Enfin, la dernière limitation est la durée de l'intervention qui a été définie à 1 semaine. Cette étude devant à l'origine être menée chez des adolescents, cette durée avait été limitée à une semaine pour favoriser la faisabilité de l'étude en partant du principe que 1. des adolescents seraient plus enclins à accepter de participer à une étude non rémunérée si celle-ci était d'une durée raisonnable et 2. Cette durée devrait être suffisante étant donnée que la forte association entre sommeil court et obésité au sein des populations pédiatriques. Il est fort probable, vu la légèreté de l'intervention (1.5h/nuite d'augmentation du TTS), que certains effets bénéfiques pourraient se manifester seulement au bout d'un laps de temps plus important.

Cette étude présente également de nombreux atouts. Tout d'abord, malgré le nombre limité de sujets, l'hétérogénéité de l'échantillon étudié et la durée limitée de l'intervention, nos résultats préliminaires suggèrent d'ores et déjà qu'une extension de sommeil chez des adultes et adolescents en surpoids ou obèses dormant habituellement peu pourrait avoir des effets bénéfiques. L'hétérogénéité de notre échantillon, si elle constitue une limite par certains aspects, peut également être un atout. En effet, elle nous a permis d'identifier une caractéristique, l'extension de sommeil le week-end, comme facteur prédictif des effets bénéfiques de l'extension de sommeil sur la santé métabolique de sujets en surpoids ou obèses. En augmentant la taille de l'échantillon, il est possible que nous soyons en mesure d'identifier d'autres facteurs prédictifs. D'autre part, toutes les études ayant mis en évidence les effets délétères de restrictions de sommeil sur le métabolisme ont utilisé des paradigmes de restriction de sommeil sévère ;  $\leq 5h$  vs  $\geq 8h$ , créant ainsi une différence de temps de sommeil d'au moins 3h entre les deux conditions expérimentales. Si ces études ont eu le mérite de mettre en évidence certains mécanismes impliqués dans la relation entre sommeil court et risque accru de maladie métaboliques, elles ne sont pas pertinentes en termes de santé publique puisque la proportion de personnes dormant moins de 5h dans la population générale est faible (9% en France)<sup>255</sup>. Dans notre étude, avec une augmentation quotidienne du temps de sommeil de seulement 1.5h par nuit pendant 8 jours consécutifs chez des sujets en surpoids ou obèses dormant habituellement moins de 7h, nous sommes déjà en mesure de rapporter des effets bénéfiques. Cette intervention, compatible avec un rythme de vie normal, est susceptible de concerner une part importante de la population puisqu'environ 1/3 des adultes<sup>5</sup> dors habituellement moins de 7h par nuit en semaine.

En conclusion, ce travail suggère que des stratégies comportementales visant à augmenter le temps de sommeil de petits dormeurs en surpoids ou obèses pourraient avoir des effets bénéfiques pour un nombre important d'individus. Couplées à d'autres interventions comportementales ciblant les habitudes alimentaires et l'activité physique, elle pourrait s'avérer particulièrement efficace. Une extension de sommeil pourrait donc constituer une troisième approche comportementale dans le traitement de l'obésité. La durée du sommeil étant un comportement social modifiable, l'intervention proposée serait une alternative non-médicamenteuse et peu coûteuse pour la prévention et la prise en charge de l'obésité.

# **CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES**



Afin d'ouvrir de nouvelles perspectives physiopathologiques et thérapeutiques dans le cadre des maladies métaboliques, mon travail de thèse s'est articulé autour de deux thématiques. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés aux effets d'une restriction de sommeil sur l'activité spontanée de l'axe HHS ainsi que sur les caractéristiques de sa réponse à une stimulation exogène. Dans un deuxième temps, nous avons évalué les effets bénéfiques d'une extension de sommeil sur les marqueurs subjectifs, comportementaux et physiologiques de l'obésité et de ses comorbidités.

Dans un premier chapitre, nous avons montré que 2 nuits de restriction de sommeil entraînaient une augmentation des concentrations d'ACTH sur toute la période diurne avec des effets différents de la restriction de sommeil sur l'ACTH et le cortisol en fonction du moment de la journée. Ainsi, les concentrations d'ACTH étaient plus élevées le matin, sans augmentation concomitante du cortisol et les concentrations de cortisol total et libre étaient augmentées en soirée, sans changements d'ACTH, avec pour conséquences une diminution de l'amplitude des variations diurnes de cortisol. Ce résultat suggère que les variations diurnes de sensibilité des surrénales à l'ACTH seraient modifiées après restriction de sommeil. L'augmentation des concentrations de cortisol en soirée (+30%), et en particulier de cortisol libre observée après restriction de sommeil (+200%), à un moment où la majorité des récepteurs sont libres, sont susceptibles d'avoir un effet particulièrement délétère sur le métabolisme <sup>363</sup>. La diminution d'amplitude du rythme de cortisol pourrait jouer un rôle important dans les effets délétères d'un manque de sommeil sur le métabolisme puisque le rythme de cortisol participe à la synchronisation entre l'horloge circadienne centrale et les horloges périphériques et qu'une désynchronisation de ces horloges a été associée à un risque accru de diabète et d'obésité <sup>375</sup>. Lors d'un test à la CRH, nous avons montré que l'élévation de cortisol en soirée serait le résultat d'altérations de la régulation de l'axe HHS à plusieurs niveaux. Après restriction de sommeil, la réponse de l'ACTH à l'injection de CRH était diminuée alors que la réponse du cortisol total tendait seulement à l'être et la réponse du cortisol libre n'était pas affectée. Ces résultats suggèrent une diminution de la sensibilité de l'hypophyse à la CRH associée à une augmentation de la sensibilité des surrénales à l'ACTH, qui avait déjà été suggérée dans l'étude de l'activité spontanée de l'axe HHS. De plus, la capacité de récupération de l'axe HHS semblait également diminuée suggérant une altération du rétrocontrôle négatif de l'axe. De nouveaux tests pourraient être utilisés afin d'affiner ces résultats. Un test à l'ACTH permettrait de confirmer l'altération de la sensibilité des surrénales à l'ACTH et un test de suppression à la dexaméthasone, couramment utilisé en pratique clinique pour diagnostiquer certaines pathologies du stress, permettrait d'étudier le rétrocontrôle de l'axe de manière plus sensible que le test à la CRH. Il serait intéressant d'évaluer si les altérations observées se maintiennent au cours d'une restriction de sommeil plus chronique ou si des mécanismes compensatoires se mettent en place. Dans ce cadre, une étude épidémiologique suggère que ces altérations pourraient persister puisqu'une courte durée de sommeil était associée à une diminution de l'amplitude de la variation diurne de cortisol après avoir contrôlé pour un grand nombre de facteurs confondants dont le niveau de stress en général et le jour des prélèvements <sup>401</sup>. La relation entre sommeil et stress est étroite et bidirectionnelle ; une restriction de sommeil, en plus d'activer l'axe du stress, favoriserait les émotions négatives <sup>402</sup>. Inversement, il a été mis en évidence qu'un état de stress psychologique ou des injections de CRH, d'ACTH et de cortisol étaient associées à des altérations du sommeil <sup>403-404</sup>. Les altérations du sommeil et de l'axe du stress pourraient donc s'entretenir mutuellement au cours du temps entraînant l'organisme dans un cercle vicieux.

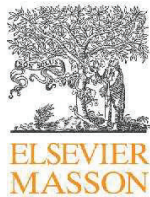


Dans un deuxième chapitre, nous avons évalué les effets bénéfiques d'une extension de sommeil sur les marqueurs subjectifs, comportementaux et physiologiques de l'obésité et de ses comorbidités chez des adolescents et des jeunes obèses en surpoids ou obèses. Les résultats préliminaires de notre étude suggèrent d'ores et déjà qu'une telle stratégie comportementale pourrait avoir des effets bénéfiques dans l'obésité. Ces effets comprennent une diminution de l'appétit pour les aliments gras et sucrés, du grignotage, de la consommation calorique lors d'un buffet à volonté, des concentrations nocturnes d'adrénaline, de la ghréline orexigène et une augmentation des concentrations de PP anorexigène et ce, malgré un échantillon incomplet (11 sujets voire 6 pour certaines variables, sur les 16 escomptés) et hétérogène, et une durée d'intervention courte puisqu'elle n'était que d'une semaine. Nous avons également mis en évidence des différences interindividuelles de réponse à cette intervention qui pourraient permettre de prédire les individus susceptibles de retirer le plus de bénéfices de ce type de stratégies. Ainsi, les volontaires étendant le plus la durée de leur sommeil les jours de repos par rapport aux jours travaillés, un marqueur probable de la sévérité de la dette de sommeil, étaient ceux qui augmentaient le plus leur temps de sommeil et leur sommeil lent profond lors de l'intervention. Les diminutions de l'appétit pour les aliments à haute densité énergétique, de la prise alimentaire, de ghréline et l'augmentation de PP observées après extension de sommeil étant corrélées à l'ampleur de l'extension de sommeil et l'amélioration sensibilité à l'insuline au réveil étant corrélée aux changements de SLP, notre intervention serait particulièrement bénéfique pour ces individus. Ainsi cet index permettrait de cibler les petits dormeurs susceptibles de bénéficier d'une extension de sommeil. Fait important, nous avons mis en évidence des effets bénéfiques d'une extension de sommeil en augmentant le TTS de seulement 1.5h par nuit alors que la grande majorité des études ayant mis en évidence des effets délétères de la restriction de sommeil sur les fonctions métaboliques et endocriniennes faisait intervenir des différences de TTS supérieures à 3h. Ce type d'intervention est compatible avec un rythme de vie normal et est susceptible de concerner une grande part de la population puisqu'un tiers des adultes en France ont une durée de sommeil inférieure à 7h en semaine <sup>5</sup>. Il reste à déterminer si une extension de sommeil de ce type mais sur une plus longue durée pourrait avoir des effets bénéfiques plus prononcés et de déterminer si des petits dormeurs habituel sont capables d'adopter ce nouveau comportement sur une plus grande durée et/ou avec un suivi moins soutenu. En effet, lors de notre protocole, les heures de coucher et de lever étaient vérifiées quotidiennement en présence du volontaire permettant de rectifier rapidement les écarts au protocole. Etant donné que la grande majorité de nos petits dormeurs a rapporté que se coucher plus tôt constituait une grande contrainte puisque demandait le sacrifice de certaines activités sociales et de loisirs, il est possible que l'augmentation du temps passé au lit soit moins importante sans suivi. D'autre part, des études épidémiologiques et expérimentales ont rapporté qu'un sommeil de courte durée pouvait mettre en péril l'efficacité voire le succès d'un régime <sup>248-250,305</sup>. En effet, un manque de sommeil favorisant la prise alimentaire via une augmentation des signaux orexigènes et une diminution des signaux anorexigènes, les sujets pourraient avoir plus de difficultés à restreindre leur prise calorique. De plus, la fatigue associée au manque de sommeil pourrait diminuer la motivation des volontaires à exercer une activité physique ou à rester actif. Il reste à déterminer si une extension de sommeil pourrait favoriser la perte de poids lors d'un régime et/ou prévenir une rechute de manière plus durable.

Dans le cadre de cette thématique, il serait intéressant d'intégrer l'étude de décalage circadien. Dans l'introduction, nous avons déjà abordé le fait que l'apparition des nouvelles technologies et des nouveaux modes de communication jusque dans la chambre pouvait favoriser un coucher plus tardif créant un décalage de phase. Dans notre étude d'extension de sommeil, nous avons stabilisé les heures de coucher et de lever dans la condition de sommeil habituel justement pour éviter un décalage circadien. Cette session « habituelle » ne reflète donc pas tout à fait la réalité car les sujets n'avaient pas des horaires aussi réguliers en screening. Dans de prochaines études, il serait intéressant d'étudier l'effet combiné d'un sommeil court et d'un coucher tardif avec ou non une augmentation de sommeil le week-end pour coller un maximum à la réalité et de mettre en évidence un éventuel effet délétère additif d'un décalage circadien sur le métabolisme.

En conclusions, ce travail de thèse confirme l'intérêt d'une durée de sommeil adéquate pour le maintien d'une bonne santé métabolique. En amont des actions thérapeutiques, il faudrait intensifier les campagnes de prévention et de sensibilisation du grand public et du corps médical sur les effets délétères d'un manque de sommeil sur la santé métabolique. Il faudrait cibler en particulier les adolescents puisqu'ils sont tout particulièrement concernés par la restriction volontaire du temps de sommeil, que le lien entre manque de sommeil et l'obésité est particulièrement fort dans les populations pédiatrique et que le sommeil est plus « plastique » à un jeune âge. Ensuite, une extension de sommeil pourrait constituer un nouvel axe thérapeutique dans le traitement de l'obésité. La durée du sommeil étant un comportement social modifiable, l'intervention proposée serait une alternative non-médicamenteuse et peu coûteuse pour la prévention et la prise en charge de l'obésité.

# **PUBLICATIONS**



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



COMMUNICATION BRÈVE

## Manque de sommeil et maladies métaboliques



Sleep loss and metabolic diseases

A. Guyon

*Centre de recherche en neurosciences de Lyon, U1028/UMR 5292 – physiologie intégrée du système d'éveil, université Claude-Bernard, 8, avenue Rockefeller, 69373 Lyon cedex 08, France*

Reçu le 30 janvier 2013 ; accepté le 15 juin 2013  
Disponible sur Internet le 2 août 2013

### MOTS CLÉS

Sommeil ;  
Obésité ;  
Axe hypothalamo-  
hypophyso-  
surrénalien

**Résumé** La flambée de la prévalence des maladies métaboliques, comme l'obésité, le diabète de type 2 et le syndrome métabolique, est un problème majeur de santé publique qui n'est pas entièrement expliqué par les facteurs de risque traditionnels. La réduction du temps de sommeil est de plus en plus courante et touche toutes les tranches d'âge. Un faisceau de données expérimentales et épidémiologiques suggère qu'un manque de sommeil pourrait être un facteur de risque de maladies métaboliques. Afin d'ouvrir de nouvelles perspectives physiopathologiques et thérapeutiques, mon travail de thèse se propose : 1) d'étudier les interrelations entre le sommeil et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, susceptible d'être un médiateur important dans la relation entre le manque de sommeil et les altérations du métabolisme énergétique ; 2) de déterminer les effets de la durée du sommeil sur la prise alimentaire et la régulation neuroendocrinienne de l'appétit chez des obèses d'âge mûr des deux sexes ; 3) d'évaluer l'effet bénéfique d'une augmentation du temps de sommeil sur les marqueurs de l'obésité et de ses co-morbidités chez des jeunes obèses dormant habituellement peu. Ces travaux permettront de mieux comprendre les mécanismes par lesquels la durée du sommeil joue un rôle dans la physiopathologie des maladies métaboliques chez l'Homme. Ils évalueront en outre l'effet bénéfique de stratégies visant à optimiser la durée du sommeil sur la santé métabolique de sujets obèses. La durée du sommeil étant un comportement social modifiable, ces études pourraient permettre de proposer des alternatives non médicamenteuses et peu coûteuses pour la prévention et la prise en charge des maladies métaboliques.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Adresse e-mail : [aur.guyon@gmail.com](mailto:aur.guyon@gmail.com)

1769-4493/\$ – see front matter © 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.msom.2013.06.001>



**KEYWORDS**

Sleep;  
Obesity;  
Hypothalamo-  
pituitary-adrenal  
axis

**Summary** The dramatic increase of the prevalence of metabolic diseases is a major public health concern. This epidemic is not fully explained by traditional risk factors. Voluntary sleep restriction is increasingly common in modern societies and affects all age ranges. Evidence from epidemiological and experimental studies suggests that sleep loss is a risk factor for obesity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome. In order to provide new insights into the role of sleep in metabolic health, my PhD project aims at: 1) studying the relationships between sleep and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, which may be an important mediator underlying the link between sleep loss and metabolic alterations; 2) evaluating the impact of sleep duration on food intake and neuroendocrine regulation of appetite in obese middle-aged men and women; 3) assessing the beneficial effect of increased time in bed on markers of obesity and its comorbidities in young and obese short sleepers. This work should provide a better understanding of the mechanisms by which sleep duration plays a role in the pathophysiology of metabolic diseases in humans and will explore the putative therapeutic effects of optimizing sleep duration for an improved metabolic health in obese individuals. As sleep duration is a modifiable social behavior, this work may have important implications for novel public health interventions.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Contexte scientifique

La flambée de la prévalence des maladies métaboliques telles que l'obésité, le diabète de type 2 ou encore le syndrome métabolique est un problème majeur de santé publique qui n'est pas entièrement expliqué par les facteurs de risque traditionnels. La réduction du temps de sommeil est un comportement de plus en plus courant qui touche toutes les tranches d'âge [1,2]. Un nombre croissant d'études épidémiologiques transversales et longitudinales rapportent un lien entre un sommeil écourté et la prévalence et l'incidence de l'obésité et du diabète [3–5]. En accord avec ces résultats, des travaux expérimentaux se sont intéressés aux effets de privations partielles répétées de sommeil chez l'homme jeune de poids normal et ont mis en évidence un rôle prépondérant du sommeil dans la régulation de l'homéostasie énergétique [5,6]. Certaines des altérations observées, et notamment la diminution de la leptine anorexigène et l'augmentation de la ghréline orexigène associées à une augmentation de la faim, la diminution de la tolérance au glucose et de la sensibilité à l'insuline, ainsi que l'élévation de la balance sympathovagale cardiaque, des marqueurs inflammatoires et des taux de cortisol en soirée suggèrent qu'un manque de sommeil pourrait être impliqué dans la physiopathologie des maladies métaboliques [5–7]. L'élévation des concentrations de cortisol en soirée pourrait être particulièrement délétère puisqu'en plus de favoriser l'obésité et le diabète [8], elle pourrait encore aggraver la dette de sommeil [9] entraînant l'organisme dans un cercle vicieux. L'étude des interrelations entre le sommeil et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) permettrait donc de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la relation entre sommeil court et risque accru de maladies métaboliques. Par ailleurs, il reste à vérifier si les effets délétères d'un manque de sommeil observés chez des hommes jeunes de poids normal concernent également des sujets plus âgés ou des sujets présentant des pathologies métaboliques. Enfin, il reste à déterminer si des stratégies visant à optimiser la durée du sommeil

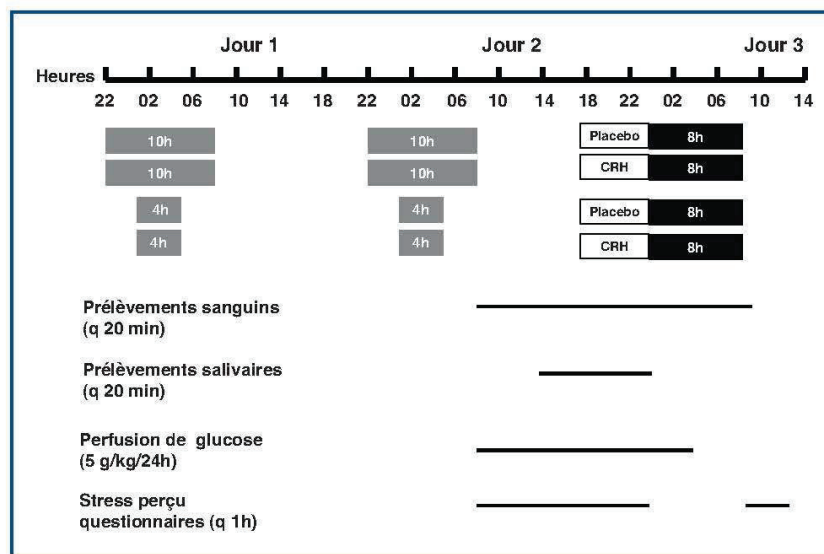
auraient des effets bénéfiques chez des sujets présentant des troubles métaboliques.

Afin d'ouvrir de nouvelles perspectives physiopathologiques et thérapeutiques, mon travail de thèse poursuit trois objectifs.

### Objectif 1 : étude des interrelations entre le sommeil et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

L'axe HHS est impliqué dans les réponses de l'organisme au stress. Un stimulus stressant entraîne la libération de corticolibérine (CRH) par les noyaux paraventriculaires (NPV) de l'hypothalamus, qui elle-même entraîne la libération d'ACTH par l'hypophyse antérieure. Enfin, l'ACTH induit la libération de cortisol par le cortex surrénalien. Le cortisol régule sa propre sécrétion en exerçant un rétrocontrôle négatif au niveau des NPV et au niveau hypophysaire. Les concentrations sanguines d'ACTH et de cortisol suivent un rythme nyctéméral : elles sont maximales le matin, décroissent progressivement au cours de la journée pour atteindre des valeurs minimales le soir, puis augmentent rapidement en seconde partie de nuit. Des études réalisées en laboratoire rapportent que des privations partielles de sommeil élèvent les concentrations de cortisol en fin de journée [8]. Il a été suggéré que ce phénomène pourrait être le résultat d'une altération de la capacité de récupération de l'axe HHS à la stimulation matinale circadienne [8]. Puisque le cortisol favorise l'hyperglycémie, l'insulino-résistance, la prise de poids et l'adiposité viscérale [8], l'élévation des concentrations de cortisol pourrait donc être un médiateur important de la relation entre manque de sommeil et risque accru d'obésité et de diabète. Par ailleurs, cette élévation des taux de cortisol pourrait contribuer à aggraver le manque de sommeil puisque le stress est classiquement associé à une diminution de la durée et/ou de la qualité du sommeil [9]. Notre étude vise à examiner comment les deux versants du dialogue entre axe HHS et sommeil peuvent être impliqués dans les relations entre sommeil court et





**Figure 1.** Représentation schématique du protocole expérimental de l'objectif 1. Les barres représentent le temps passé au lit. Les volontaires ont participé à quatre sessions expérimentales dans un ordre aléatoire : deux impliquant deux nuits de quatre heures au lit et deux impliquant deux nuits de dix heures au lit. Au lendemain de la deuxième nuit, une injection de CRH ou de solution saline a été réalisée à 18 heures.

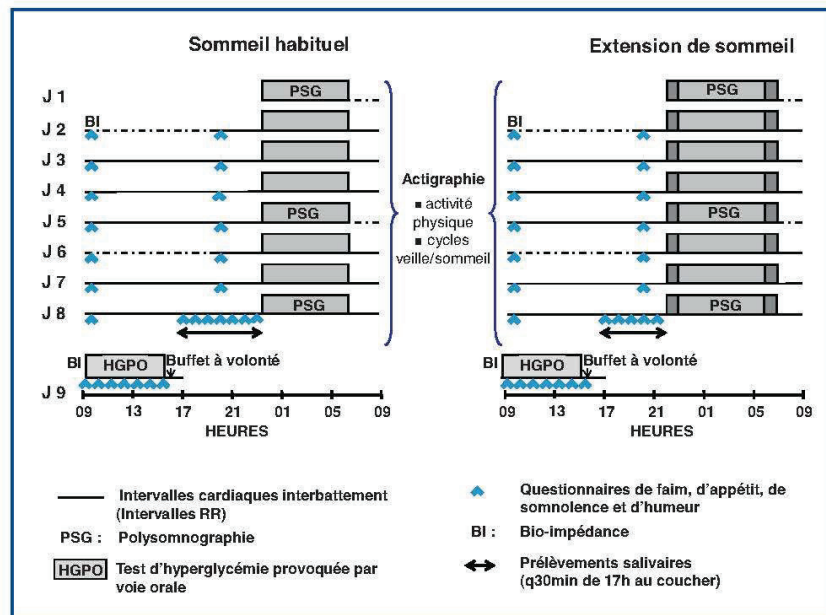
altérations métaboliques. D'une part nous déterminerons les effets de deux nuits de quatre heures de sommeil sur les profils d'ACTH et de cortisol et sur la capacité de récupération de l'axe HHS suite à une injection de CRH. D'autre part, nous évaluerons les effets d'une injection de CRH en fin d'après-midi sur l'architecture du sommeil en conditions basales et lors d'un déficit de sommeil.

**Protocole de recherche:** 13 jeunes hommes (âge  $22 \pm 2$  ans) de poids normal ( $IMC = 23 \pm 3 \text{ kg/m}^2$ ), non-fumeurs, en bonne santé et dormant habituellement entre sept et neuf heures par nuit participent à quatre sessions expérimentales randomisées (Fig. 1); deux impliquant deux nuits de dix heures au lit (22:00–08:00: condition dix heures au lit) et deux impliquant deux nuits de quatre heures au lit (1:00–5:00: condition quatre heures au lit). Au lendemain de la deuxième nuit, une injection de CRH ( $1 \mu\text{g/kg}$ ; une dose choisie pour mimer l'élévation de cortisol constatée lors d'un stress aigu ou lors de la stimulation matinale circadienne) ou de liquide physiologique est réalisée à 18:00 dans chaque condition de sommeil. Les sujets passent ensuite une troisième nuit au laboratoire d'une durée de huit heures (0:00–8:00). Le sommeil est enregistré par polysomnographie (PSG) durant chaque nuit. Au lendemain de la deuxième nuit, des prélèvements sanguins sont réalisés toutes les 20 minutes de 9:00 à 8:00 le lendemain afin d'établir les profils de cortisol total et d'ACTH et des prélèvements salivaires sont réalisés toutes les 20 minutes de 14:00 au coucher pour la mesure du cortisol libre. L'apport calorique consiste en une perfusion de glucose à vitesse constante. Enfin les sujets remplissent des questionnaires d'humeur validés toutes les heures du matin du deuxième jour jusqu'à la fin de l'étude.

## Objectif 2 : effets de la durée du sommeil sur la régulation de la prise alimentaire chez des obèses d'âge mûr des deux sexes

Les études ayant montré qu'un manque de sommeil stimule l'appétit et la prise calorique ont été menées auprès de sujets de poids normal ou en léger surpoids ( $IMC$  moyen inférieur ou égal à 26,5 pour toutes les études [5]). Cette stimulation de l'appétit a été attribuée à une diminution du rapport leptine/ghréline [10]. La régulation neuroendocrinienne de l'appétit étant perturbée dans l'obésité (hyperleptinémie, leptino-résistance et hypoghrélinémie), les effets d'un manque de sommeil sur la prise calorique pourraient être différents chez des sujets obèses. Notre étude vise à déterminer si la faim, l'appétit, la régulation neuroendocrinienne de l'appétit et la prise calorique lors d'un buffet à volonté sont affectés par la durée du sommeil chez des adultes obèses.

**Protocole de recherche:** 11 sujets (quatre femmes) d'âge mûr ( $38 \pm 6$  ans) en surpoids ou obèses ( $IMC = 34 \pm 3 \text{ kg/m}^2$ ), ayant un rythme de vie sédentaire et ne présentant pas de pathologies psychiatriques, neurologiques ou endocriniennes, participent à deux sessions expérimentales randomisées comprenant chacune quatre à cinq nuits durant lesquelles la période de sommeil est réduite ou étendue de deux à trois heures par rapport aux horaires habituels. Pour chacune des deux conditions expérimentales, des prélèvements sanguins sont réalisés toutes les dix à 30 minutes de 9:00 à 21:00 après trois ou quatre nuits afin de mesurer la leptine et la ghréline; un buffet à volonté est présenté le lendemain, et des questionnaires de faim et d'appétit sont administrés toutes les heures le jour comprenant les prélèvements sanguins et le matin précédant le buffet. Le sommeil est enregistré par PSG.



**Figure 2.** Représentation schématique du protocole expérimental de l'objectif 3. Les barres représentent le temps passé au lit. Les volontaires participent à deux conditions expérimentales dans un ordre aléatoire : l'une en condition de sommeil habituel et l'autre en condition d'extension de sommeil. Chaque session expérimentale comprend une période ambulatoire de huit jours suivie d'une hospitalisation de 24 heures.

### Objectif 3 : une augmentation du temps de sommeil chez des petits dormeurs obèses a-t-elle des effets bénéfiques sur leur santé métabolique ?

Si les effets délétères d'un manque de sommeil commencent à être reconnus, aucune étude n'a tenté à ce jour de déterminer si une augmentation du temps de sommeil pourrait améliorer la santé métabolique de petits dormeurs obèses. Une étude observationnelle suggère que ce type de stratégie pourrait être efficace [11] puisque le gain de poids et d'adiposité observé sur une période de six ans est minimisé chez des petits dormeurs adultes (<6 h/nuit) ayant adopté une durée de sommeil comprise entre sept et huit heures, en comparaison de petits dormeurs n'ayant pas modifié leurs habitudes de sommeil. Les études épidémiologiques ayant montré que l'association entre sommeil court et risque d'obésité est particulièrement forte au sein des populations pédiatriques et chez le jeune adulte [4], des études interventionnelles ciblant ces populations sont particulièrement pertinentes. Notre étude vise à tester l'effet bénéfique d'une extension de sommeil sur les marqueurs subjectifs (faim, appétit, somnolence et humeur), comportementaux (consommation calorique lors d'un buffet à volonté, niveau d'activité physique), physiologiques (métabolisme glucidique, régulation neuroendocrinienne de l'appétit, profils lipidiques, activité du système nerveux autonome, état inflammatoire) et anthropométriques (composition corporelle, IMC) de l'obésité et de ses co-morbidités.

**Protocole de recherche :** 13 adolescents et jeunes adultes (15–25 ans) des deux sexes en surpoids ou obèses

( $28 < \text{IMC} < 35$ ) dormant moins de sept heures par nuit participent à deux sessions expérimentales randomisées : une réalisée en condition de sommeil habituel et l'autre en condition d'extension de sommeil (Fig. 2). Dans la condition de sommeil habituel, les heures de coucher et de lever sont déterminées par la moyenne arithmétique des heures de coucher et de lever relevées à l'aide d'un moniteur d'activité (Actiwatch®) durant une semaine d'enregistrement. Dans la condition d'extension de sommeil, les heures de coucher et de lever sont programmées de façon à augmenter le temps passé au lit d'au moins une heure chaque nuit. Chaque session expérimentale est composée d'une période de sept jours en ambulatoire suivie de 24 heures d'hospitalisation. Les sujets remplissent chaque matin un agenda du sommeil, le rythme veille-sommeil est enregistré en continu par actigraphie (Actiwatch®) et par PSG à j1, j5 et j8. Au matin du j2, le volontaire est pesé et sa composition corporelle est évaluée par bio-impédance. Les intervalles RR sont enregistrés durant des cycles de 24 heures à j2, j3, j4, j6, et j7 (Actiheart®) afin d'évaluer la balance sympathovagale cardiaque. Des questionnaires de faim d'appétit, de somnolence, d'humeur et d'activité physique sont administrés quotidiennement matin et soir. Enfin, l'activité physique est enregistrée en continu par actigraphie (Actical®). À leur arrivée à l'hôpital à j8, des prélèvements salivaires sont réalisés toutes les 30 minutes jusqu'au coucher afin de mesurer le cortisol. Le lendemain, le poids et la composition corporelle du sujet sont à nouveau évalués. L'urine est recueillie de 21:00 à 9:00 afin de mesurer les taux de catécholamines nocturnes. Un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) d'une durée de cinq heures et 30 minutes



comprenant 24 prélèvements sanguins est réalisé pour évaluer la tolérance au glucose, la sensibilité à l'insuline, les hormones impliquées dans la régulation du métabolisme glucidique, les profils lipidiques, l'état inflammatoire et les hormones impliquées dans la régulation de l'appétit. À l'issue de cette HGPO, un buffet à volonté est présenté aux volontaires. Enfin, toutes les heures durant l'hospitalisation, les volontaires remplissent des questionnaires de faim, d'appétit et d'humeur.

## Conclusion

L'épidémie de maladies métaboliques est un problème majeur de santé publique. Ces épidémies ne sont pas entièrement expliquées par les facteurs de risque traditionnels et les interventions ciblant uniquement ces facteurs se révèlent insuffisantes. Il est donc important d'identifier d'autres facteurs de risques. Un faisceau de données expérimentales et épidémiologiques au cours de 15 dernières années suggère qu'un manque de sommeil pourrait constituer un facteur de risque important de maladies métaboliques. Mon travail de thèse se propose d'approfondir les mécanismes sous-tendant l'association entre manque de sommeil et maladies métaboliques en étudiant les interrelations entre le sommeil et l'axe HHS et en évaluant les effets de la durée du sommeil sur la régulation de la prise alimentaire chez des individus obèses. Ces travaux permettront en outre d'évaluer l'effet bénéfique d'une augmentation de la période de sommeil sur les marqueurs de l'obésité et de ses co-morbidités chez des obèses dormant habituellement peu. La durée du sommeil étant un comportement social modifiable, ces études pourraient permettre de proposer des alternatives non-médicamenteuses et peu coûteuses pour la prévention et la prise en charge des maladies métaboliques.

## Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] INPES. <http://www.inpessante.fr/Barometres/barometre-sante-2010/pdf/prevalence-insomnie.pdf>
- [2] INPES. <http://www.inpessante.fr/70000/dp/12/dp120904.pdf>
- [3] Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:414–20.
- [4] Nielsen LS, Danielsen KV, Sorensen TI. Short sleep duration as a possible cause of obesity: critical analysis of the epidemiological evidence. *Obes Rev* 2011;12:78–92.
- [5] Morselli LL, Guyon A, Spiegel K. Sleep and metabolic function. *Pflugers Arch* 2012;463:139–60.
- [6] Spiegel K, Tasali E, Leproult R, Van Cauter E. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:253–61.
- [7] Faraut B, Boudjeltia KZ, Vanhamme L, Kerkhofs M. Immune, inflammatory and cardiovascular consequences of sleep restriction and recovery. *Sleep Med Rev* 2012;16:137–49.
- [8] Balbo M, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep and its disturbances on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity. *Int J Endocrinol* 2010;2010:759234.
- [9] Kim EJ, Dimsdale JE. The effect of psychosocial stress on sleep: a review of polysomnographic evidence. *Behav Sleep Med* 2007;5:256–78.
- [10] Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004;141:846–50.
- [11] Chaput JP, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. Longer sleep duration associates with lower adiposity gain in adult short sleepers. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:752–6.



## Sleep and metabolic function

Lisa L. Morselli · Aurore Guyon · Karine Spiegel

Received: 11 August 2011 / Revised: 25 October 2011 / Accepted: 26 October 2011 / Published online: 19 November 2011  
© Springer-Verlag 2012

**Abstract** Evidence for the role of sleep on metabolic and endocrine function has been reported more than four decades ago. In the past 30 years, the prevalence of obesity and diabetes has greatly increased in industrialized countries, and self-imposed sleep curtailment, now very common, is starting to be recognized as a contributing factor, alongside with increased caloric intake and decreased physical activity. Furthermore, obstructive sleep apnea, a chronic condition characterized by recurrent upper airway obstruction leading to intermittent hypoxemia and sleep fragmentation, has also become highly prevalent as a consequence of the epidemic of obesity and has been shown to contribute, in a vicious circle, to the metabolic disturbances observed in obese patients. In this article, we summarize the current data supporting the role of sleep in the regulation of glucose homeostasis and the hormones involved in the regulation of appetite. We also review the results of the epidemiologic and laboratory studies that investigated the impact of sleep duration and quality on the risk of developing diabetes and obesity, as well as the mechanisms underlying this increased risk. Finally, we discuss how obstructive sleep apnea affects glucose metabolism and the beneficial impact of its treatment, the

continuous positive airway pressure. In conclusion, the data available in the literature highlight the importance of getting enough good sleep for metabolic health.

**Keywords** Sleep loss · Sleep apnea · Insulin resistance · Diabetes · Obesity

### Introduction

The brain consumes up to two thirds of the circulating glucose [127]. Thus, it is not surprising that major changes in brain activity, such as those associated with sleep–wake and wake–sleep transitions, impact glucose metabolism. Evidence for a modulatory impact of sleep on metabolic and endocrine systems was first reported more than four decades ago. In particular, glucose tolerance, the 24-h pattern of release of insulin, and the counterregulatory hormones growth hormone (GH) and cortisol, as well as of hormones involved in the regulation of appetite, such as leptin and ghrelin, are partly dependent on sleep timing, duration, and quality [59, 168, 186]. In this article, we will first summarize the current knowledge indicating that sleep modulates hormones involved in glucose control and appetite regulation. The data presented in this section were mostly obtained using total sleep deprivation paradigms. The second and third sections review the epidemiologic evidence that has rapidly accumulated over the last decade, as well as results of laboratory studies that experimentally enforced recurrent sleep restriction or disturbed sleep, to suggest that recurrent reduced sleep duration and/or quality are risk factors of obesity and diabetes. Results from the laboratory studies provide putative mechanisms involved in the relationship between lack of sleep and increased risk of metabolic diseases evidenced in epidemiologic studies. Finally, the last section summarizes

This article is published as part of the Special Issue on Sleep.

L. L. Morselli  
Department of Medicine,  
University of Chicago,  
Chicago, IL, USA

A. Guyon · K. Spiegel (✉)  
INSERM/UCBL-U628, Physiologie intégrée du système d'éveil,  
Département de Médecine Expérimentale, Faculté de Médecine,  
Université Claude Bernard Lyon 1,  
8 avenue Rockefeller,  
69373 Lyon Cedex 08, France  
e-mail: karine.spiegel@univ-lyon1.fr

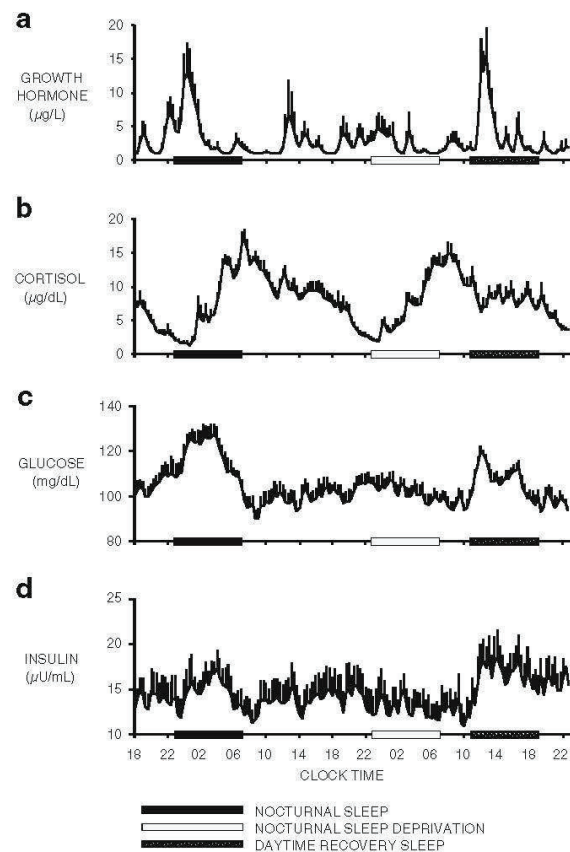
the impact of OSA, a highly common sleep disorder, on glucose metabolism.

### Sleep modulates glucose regulation and hormones involved in appetite regulation

#### Glucose regulation and sleep

Glucose is the primary source of energy for many tissues and, in normal circumstances, it is the only energy source in the brain. Unlike the liver and the muscles, which are able to store glucose in the form of glycogen, the brain depends entirely on glucose delivered via the circulation. Blood levels of glucose are therefore tightly regulated to avoid hypoglycemia and the associated impairment of the central nervous system and also to prevent hyperglycemia-induced tissue damage. Glucose homeostasis is controlled primarily by insulin, an anabolic hormone produced by the pancreas in response to rising levels of blood glucose, typically after eating. Several catabolic hormones [glucagon, catecholamines, cortisol, and growth hormone (GH)] oppose the action of insulin; they are commonly referred to as counter-regulatory hormones. After carbohydrate ingestion, insulin rapidly promotes glucose uptake by tissues dependent on insulin to absorb glucose from the circulation, such as muscle and fat, and suppresses the release of glucose by the liver by stopping the conversion of glycogen to glucose. Thus, glucose homeostasis is critically dependent on the ability of pancreatic beta cell to release insulin both acutely (i.e., acute insulin response to glucose or beta cell responsiveness) and in a sustained fashion and on the ability of insulin to inhibit hepatic glucose production and promote glucose disposal by peripheral tissues [i.e., insulin sensitivity (SI)]. Reduced insulin sensitivity, or insulin resistance, occurs when higher levels of insulin are needed to reduce blood glucose levels following the administration of the same amount of exogenous glucose.

The regulation of energy homeostasis results from the interaction of sleep–wake homeostasis and circadian rhythmicity as well as the influence of environmental factors such as postural changes, stress, food intake, and exercise. In order to delineate the respective contributions of sleep and circadian rhythmicity on endocrine and metabolic functions, experimental strategies involving sleep deprivation during the night and sleep recovery during the day have been used [151, 152, 187]. Such protocols allow for the effects of time of day to be observed in the absence of sleep and the effects of sleep to be observed at an abnormal circadian time. Figure 1 shows, from top to bottom, the profiles of GH, cortisol, glucose, and insulin in healthy young men studied during a 53-h period, including 8 h of nocturnal sleep followed by 28 h of continuous wakefulness and 8 h of daytime recovery sleep [151, 152, 187]. GH



**Fig. 1** From top to bottom Mean ( $\pm$ SEM) profiles of **a** growth hormone, **b** cortisol, **c** glucose, and **d** insulin in eight healthy young men studied during a 53-h period including 8 h of nocturnal sleep (black bars), followed by 28 h of sleep deprivation including a period of nocturnal sleep deprivation (open bars), and 8 h of daytime recovery sleep (dashed bars). Data were obtained at 20-min intervals under continuous glucose infusion. (adapted from [187])

levels are increased during sleep, irrespective of the time at which sleep occurs, and they are markedly diminished during sleep deprivation. In fact, in healthy young men, a major GH pulse that accounts for roughly 70% of the daily production occurs shortly after sleep onset [188], in association with the first phase of slow wave sleep (SWS). The link between SWS and GH is quantitative, as a dose–response relationship between slow wave activity (SWA) and the amount of GH secreted has been evidenced in young and older men. Taken together, these results indicate that sleep–wake homeostasis is a major determinant of GH secretion [59, 168, 186]. The 24-h profile of cortisol comprises an early morning rise, declining levels during the daytime and a quiescent period centered around midnight. As shown in Fig. 1b, this profile is only modestly affected by the presence or absence of sleep. The 24-h periodicity of



corticotropic activity is therefore primarily controlled by circadian rhythmicity. Nevertheless, wake–sleep and sleep–wake transitions are associated with inhibition and stimulation of cortisol levels, respectively [59, 168, 186]. As a result, the amplitude of the 24-h cortisol profile appears slightly dampened during extended wakefulness.

The mean profiles of blood levels of glucose and insulin are shown in Fig. 1c, d [187]. Both nocturnal and daytime sleeps were associated with a marked decrease in glucose tolerance, reflected by increased glucose levels. The rise in glucose levels was followed by increased insulin levels and peaked during the middle of the sleep period. A glucose and insulin elevation of roughly half the amplitude of the one observed during nocturnal sleep was apparent during the night of sleep deprivation, indicating that circadian-dependent processes also modulate glucose regulation. In this experiment, caloric intake consisted exclusively in a glucose infusion at a constant rate to avoid the confounding effects of feeding and fasting. Other studies have used continuous enteral nutrition and obtained similar results [151, 152]. Under these experimental conditions, the major underlying cause of the decrease in glucose tolerance is decreased glucose utilization. Both the brain and peripheral tissues use less glucose during early sleep. SWS, which is particularly abundant at the beginning of the sleep period, has been shown to result in a 30–40% decrease in cerebral glucose metabolism relative to waking or rapid eye movement (REM) sleep [12]. A recently published study in rats [43] reported an increase in ATP levels in wake-active brain regions at the beginning of the sleep period, in tight association with SWA. Although these results have been challenged by other authors [64, 70, 210, 211], they are in line with earlier reports of decreased brain energy use during non-REM (NREM) sleep. Muscle relaxation and the rapid hyperglycemic effects of the sleep-onset GH pulse account for the remaining fall in glucose uptake during early sleep [103]. During the later part of the night, glucose levels decrease toward morning values, reflecting improvement of glucose tolerance. This progressive increase in glucose uptake is likely to reflect the replacement of SWS by REM sleep and the increased insulin sensitivity due to a delayed effect of low cortisol levels during the evening and early part of the night [129]. Thus, glucose regulation is markedly influenced by circadian rhythmicity and sleep, and these effects could be partially mediated by cortisol and GH.

Type 2 diabetes is a complex metabolic disorder that involves insulin resistance, impaired insulin secretion, and increased glucose production [37, 79]. Early stages of type 2 diabetes are characterized by insulin resistance causing excessive post-prandial hyperglycaemia. This is followed by a deteriorating first-phase insulin response to increased blood glucose concentrations. The prevalence of type 2 diabetes is increasing worldwide, reaching pandemic proportions: The number of adults aged 25 years or older

with diabetes has more than doubled over nearly three decades and is currently approaching 350 million [34]. Type 2 diabetes is influenced by age, ethnicity, and genetic susceptibility. Recent genome-wide association studies have identified genetic loci that predispose to glucose intolerance [128]. Whether diabetes develops is then influenced by environmental factors, some clearly understood, others less so. If it is obvious that our modern lifestyle of physical inactivity and increased food intake is involved in the growing prevalence of type 2 diabetes worldwide, various other behavioral and environmental factors are likely to contribute to the progression of this disease. The next two sections summarize the epidemiologic and experimental evidence that has recently accumulated to suggest that sleep loss and poor sleep quality may be such contributors. Voluntary sleep curtailment has, indeed, become an increasingly common behavior in all age groups over the past several decades, most likely reflecting the demands and opportunities of modern society [75, 114]. In addition, the prevalence of sleep disorders, particularly obstructive sleep apnea (OSA), has greatly increased, although they often remain undiagnosed.

#### Appetite regulation and sleep

The regulation of food intake involves “hunger” and “satiety” signals, secreted by the hypothalamus as well as by peripheral organs, mainly the adipose tissue and the gastrointestinal tract. Hunger signals, such as ghrelin and neuropeptide Y, often drive the initiation of a meal, while satiety peptides, like glucagon-like peptide (GLP-1), peptide YY (PYY), cholecystokinin (CCK), insulin, and leptin terminate consumption. The regulation of food intake also involves factors such as food reward, environmental cues, and cognitive factors, processed in cortico-limbic structures.

Feeding and sleeping are mutually exclusive: They are both time-consuming and occur in cyclic patterns. Although everyone has experienced somnolence after a large meal, the association between feeding and sleeping only started to be examined in the late 1970s. In rodents, food shortage or starvation results in decreased sleep [35], and, conversely, total sleep deprivation leads to marked hyperphagia [133]. Evidence has accumulated over the past 13 years to indicate that the orexin system plays a central role in this vital interaction between feeding and arousal. Orexins (also called hypocretins), two distinct peptides (orexin A and B) synthesized by neurons in the lateral hypothalamus (LH), stimulate not only arousal but also feeding (see [136, 139] for review). Hypocretin-containing neurons in the lateral hypothalamus project directly to the locus coeruleus and to other brainstem and hypothalamic arousal areas. These neurons also interact with the leptin-responsive neuronal network involved in balancing food intake and energy



expenditure (EE). The orexin system has been shown to be overactive when sleep deprivation is behaviorally enforced in rats, dogs, and squirrel monkeys [49, 212, 216], most likely to maintain wakefulness against the increased sleep pressure. A profound impact of sleep loss and/or poor sleep quality on appetite regulation should therefore be expected.

Sleep modulates the 24 h pattern of secretion of two key hormones involved in energy balance regulation, i.e., leptin and ghrelin [1, 193]. Circulating leptin is derived from the adipocytes, while circulating ghrelin is derived predominantly from the stomach [191]. Leptin inhibits hunger and food intake, increases EE, and promotes fat utilization [1, 193]. Fasting and feeding lowers and elevates leptin levels, respectively [25, 84]. In humans, under normal feeding circumstances, the 24-h leptin profile shows increasing levels during the daytime that culminate in a nocturnal maximum [148]. The gradual increase of leptin over the course of the day reflects the impact of meal intake. A study using an abrupt 8-h shift of bedtimes and continuous enteral nutrition to eliminate the impact of meal intake demonstrated that both sleep and circadian rhythmicity elevate leptin levels [153]. The stimulating impact of sleep on leptin has also been evidenced in a subsequent study that showed decreased amplitude of the leptin diurnal variation during prolonged total sleep deprivation [107]. The increased leptin levels during nocturnal sleep, a result of the combined influence of sleep and circadian rhythmicity, may facilitate the maintenance of prolonged fasting. The relationship between leptin and sleep appears to be bidirectional; systemic administration of leptin to normally fed rats increases SWS and decreases REM sleep [155], and leptin deficiency in ob/ob mice disrupts sleep architecture and impairs sleep consolidation [90].

In contrast to leptin, ghrelin stimulates hunger and food intake, reduces EE, and promotes the retention of fat [56, 58, 92, 191]. While ghrelin acylation, under the control of the enzyme ghrelin-*O*-acyl-transferase (GOAT), is essential for its orexigenic effects [92, 191], most of the physiology of human ghrelin has been based on the measurement of blood levels of total ghrelin, which mainly reflect unacylated ghrelin levels. In humans, ghrelin levels decrease after food ingestion in proportion to caloric load and rise before initiation of the next meal, paralleling the increase in hunger [17, 33]. As early as 2001 [32], studies involving frequent sampling across the 24-h cycle observed a nocturnal elevation of total ghrelin levels with peak values during the sleep period and declining levels toward the morning. All [95, 166] but one [3] of the studies that have attempted to characterize the overnight profiles of acylated ghrelin in relation to unacylated ghrelin confirmed the increased nocturnal elevation in total ghrelin and demonstrated a concomitant increase in acylated ghrelin. To date, the significance of this rise and fall of ghrelin during the overnight fast remains unknown, though it may contribute to the well-established reduced EE associated with sleep [10, 53, 78, 207].

Only two studies directly examined the role of sleep on nocturnal ghrelin release in humans: one found that sleep deprivation inhibited total ghrelin levels [44]; the other study found that sleep deprivation inhibited total ghrelin at the beginning of the night and stimulated total ghrelin in the second half of the night [5]. An inhibitory influence of sleep deprivation would contradict animal studies linking the promotion of feeding with the maintenance of wakefulness [9, 172, 173]. More in line with an inhibitory influence of sleep on ghrelin, a recent study reported that the nocturnal elevation of ghrelin is likely to reflect the post-dinner rebound curbed by an inhibitory effect of sleep [166]. This latter study also found that the ratio acylated ghrelin/total ghrelin was lower during sleep than during wake, suggesting that GOAT activity may be decreased during sleep, consistent with a reduction of orexigenic signal. These findings support an inhibitory effect of sleep on ghrelin, consistent with the association between sleeping and fasting and, conversely, between feeding and arousal. In addition to its orexigenic effects, ghrelin has also been identified as a potent GH secretagogue based on exogenous administration [56], and a correlation between GH and ghrelin levels has been reported in some, but not all, studies [3, 48, 85, 106, 112, 113, 149]. A large body of evidence supports the hypothesis that ghrelin acts on GH secretion, at least in part, via a stimulation of GHRH [39, 50, 192]. A positive interaction between central ghrelinergic activity and sleep, in particular SWS, should therefore be expected. However, as mentioned above, the interaction between ghrelin and sleep regulation is still poorly understood, as animal and human studies yielded inconsistent results.

Peptide YY (PYY) is another gut peptide involved in the regulation of food intake. In contrast to ghrelin, PYY inhibits appetite. Preliminary data obtained in humans observed that ghrelin and PYY levels show opposite variations over the 24-h span [163]. The respective contribution of sleep upon the 24 h PYY profile has not been assessed.

Taken together, these data suggest that sleep loss and/or poor sleep quality is likely to have a profound impact on appetite regulation.

### Short sleep and/or poor sleep as risk factors of diabetes

#### Epidemiologic evidence

Several large cross-sectional studies (reviewed in detail in [82, 178]) have reported an association between short ( $\leq 5$  or  $\leq 6$  h per night) and/or poor sleep and increased prevalence of diabetes or impaired glucose tolerance, after controlling for age, body mass index (BMI), and various other confounders. To note, recent national surveys indicate that 16% of working Americans and 17% of French adults aged 25–



45 years sleep <6 h on a typical weeknight [75, 114]. Some studies also reported an association between self-reported long sleep duration ( $\geq 8$  or  $\geq 9$  h per night) and increased risk of diabetes [82]. These cross-sectional studies cannot address the direction of causality; having diabetes could impair sleep, or, conversely, as the laboratory studies presented below suggest, poor or insufficient sleep may increase the risk of diabetes. In contrast, prospective studies that have assessed sleep characteristics at baseline and incidence of diabetes over a follow-up period provide some indication regarding the direction of causality. Nine studies have examined the impact of self-reported sleep duration, and six studies have addressed the impact of sleep quality as determined by self-report of sleep problems such as difficulty initiating or maintaining sleep or use of sleeping pills (reviewed in [80]). None of these studies has involved objective measures of sleep. Short sleep duration (mostly  $\leq 5$  and/or  $\leq 6$  h) was found to predict a higher incidence of diabetes in seven of the nine studies, while poor sleep quality was associated with an increased risk of diabetes in five of the six studies [80]. Two studies reported increased odds of diabetes associated with longer sleep durations ( $\geq 9$  h). One recent meta-analysis including ten prospective studies with a follow-up of >3 years concluded that sleep duration and sleep disturbances consistently predicted the risk of incident type 2 diabetes. The pooled relative risk (RR) was 1.28 (95% CI, 1.03–1.60;  $p=0.024$ ) for short sleep ( $\leq 5$ –6 h/night), 1.48 (95% CI, 1.13–1.96,  $p=0.005$ ) for long sleep ( $>8$ –9 h/night), 1.57 (95% CI, 1.25–1.97,  $p<0.0001$ ) for difficulty initiating sleep, and 1.84 (95% CI, 1.39–2.43,  $p<0.0001$ ) for difficulty maintaining sleep [19]. Thus, taken together, prospective epidemiologic studies strongly suggest that subjective short or long sleep duration and sleep disturbances predict the development of diabetes. Future prospective epidemiologic studies need to include objective measures of sleep in order to assess the contribution of sleep quality in the relationship between short or long sleep and increased risk of diabetes. For instance, one may spend more time in bed in order to compensate for poor sleep. The extent to which the extended wake resulting from sleep curtailment is spent in activities deleterious for energy homeostasis should also be examined [102]. However, well-controlled experimental studies suggest that the lack of sleep per se is likely to negatively impact on glucose metabolism.

#### Evidence from experimental laboratory studies

##### *Total sleep deprivation studies*

The impact of sleep loss on glucose metabolism was first evaluated using total sleep deprivation (TSD) paradigms. The results of seven studies, comprising 24–126 h of forced wakefulness, are available in literature and are reported in

Tables 1 and 2. Of these seven studies, six reported a deleterious impact of TSD on at least one aspect of glucose metabolism. Increased fasting glucose was reported after 120 h of TSD [200] but not after 72–126 h [86] or one single night of TSD [5, 143, 195, 204], suggesting that fasting glucose may be sensitive to only severe TSD. Four studies assessed glucose tolerance by analyzing the glucose response to an oral glucose tolerance test (OGTT) or to a standardized breakfast [5, 86, 195, 204]. Glucose tolerance was found to be altered in two studies, i.e., after 72–126 h of TSD [86] and after 24 h of TSD [5]. Normal glucose tolerance is achieved when the beta cells are able to secrete appropriate amounts of insulin in a timely manner in combination with adequate hepatic and muscular insulin sensitivity (SI) [137]. Kuhn et al. [86] did not report SI and beta cell function. In the study by Benedict et al. [5], the decreased glucose tolerance in a state of sleep debt was the consequence of reduced SI combined to beta-cell dysfunction since insulin levels were not affected by the presence or absence of sleep. Of the two studies that found no effect of sleep loss on glucose tolerance, one reported that glucose tolerance after 60 h of TSD was preserved despite decreased SI because of a compensatory increase in insulin secretion [195]. The other study reported similar glucose tolerance after baseline sleep, after one night of TSD, and after one night of sleep recovery following a 4-h daytime nap [204]. However, postprandial insulin was increased after sleep recovery, suggestive of decreased insulin sensitivity. The authors hypothesize that these unexpected results could be due to a delayed effect of sleep deprivation not counterbalanced by a single night of recovery sleep. Thus, of the three studies that assessed SI after a glucose load, two found reduced SI after sleep loss [5, 195] and one found reduced SI after recovery sleep [204]. Evidence for a decrease in SI after TSD was also reported in a study that evaluated SI by insulin suppression test modified with octreotide [57]. By contrast, Schmid et al. found no alteration of SI, assessed by stepwise hypoglycemic clamp, after one night of sleep deprivation. In this latter study, somewhat unexpectedly, decreased baseline glucagon levels and enhanced relative glucagon response were observed after TSD, compared to a 7-h night, indicating a modified pancreatic alpha-cell function [143].

##### *Partial sleep deprivation studies*

Partial sleep deprivation (PSD) studies better reflect the habits of our current society, in which voluntary sleep curtailment has become increasingly common. In the first study looking at the effect of sleep debt on metabolic and endocrine function, 11 young men underwent a restriction of their time in bed to 4 h for five to six nights; carbohydrate metabolism, 24-h profiles of the counter-regulatory hormones cortisol and GH, and cardiac sym-

**Table 1** Impact of total sleep deprivation on glucose metabolism

Outcome measure	Studies with positive effect reported	Studies with no effect reported
Increased fasting glucose <sup>a</sup>		
Number of studies	1 [200]	5 [5, 86, 143, 195, 204]
Number of subjects	7 M	75 M
Duration of forced wakefulness	120 h	24–126 h
Decreased glucose tolerance <sup>b</sup>		
Number of studies	2 [5, 86]	2 [195, 204]
Number of subjects	42 M	23 M
Duration of forced wakefulness	24–126 h	24–60 h
Insulin resistance <sup>c</sup>		
Number of studies	3 [5, 57, 195]	2 [143, 204]
Number of subjects	38 (31 M, 7 F)	23 M
Duration of forced wakefulness	24–60 h	24
Beta-cell dysfunction <sup>d</sup>		
Number of studies	1 [5]	–
Number of subjects	14 M	
Duration of forced wakefulness	24 h	
Altered alpha-cell function <sup>e</sup>		
Number of studies	1 [143]	–
Number of subjects	10 M	
Duration of forced wakefulness	24 h	

<sup>a</sup> Increased fasting glucose was defined by an increase in morning glucose levels after an overnight fast

<sup>b</sup> Decreased glucose tolerance was defined by an increased response of glucose to OGTT or to a standardized breakfast

<sup>c</sup> Insulin resistance was defined by an increased insulin response to OGTT or by increased steady-state glucose levels during an insulin suppression test modified with octreotide

<sup>d</sup> Beta-cell dysfunction was defined by increased glucose levels and lack of concomitant compensatory increase in insulin response to standardized breakfast

<sup>e</sup> Altered alpha-cell function was defined by an increased relative response of glucagon during a stepwise hypoglycemic clamp

pathovagal balance were assessed [159–161]. These results were compared with measurements taken at the end of a sleep-recovery period with 12-h bedtimes for five to six nights. An intravenous glucose tolerance test (ivGTT) and a high-carbohydrate breakfast showed that glucose tolerance was lower in the sleep-debt condition than in the fully rested condition [159]. The left panel of Fig. 2 shows a re-analysis of the data from the ivGTT. Glucose tolerance during this ivGTT was decreased by more than 40% when

**Table 2** Impact of partial sleep deprivation on glucose metabolism

Outcome measure	Studies with positive effect reported	Studies with no effect reported
Decreased glucose tolerance <sup>a</sup>		
Number of studies	6 [16, 91, 115, 147, 159, 164]	2 [11, 217]
Number of subjects	81 (74 M, 7 F)	36 (22 M, 14 F)
Average TIB duration (range)	5 h (4–5.5)	7 h (5.25–7.7 h)
Average duration of sleep restriction (range)	6 nights (1–14)	1 night–8 weeks
Insulin resistance <sup>b</sup>		
Number of studies	7 [16, 41, 91, 115, 147, 159, 194]	3 [11, 145, 217]
Number of subjects	93 (82 M, 11 F)	46 (16 M, 30 F)
Average TIB duration (range)	5 h (4–5.5)	7.5 h (4–7.7)
Average duration of sleep restriction (range)	6 nights (1–14)	1 night–8 weeks
Beta-cell dysfunction <sup>c</sup>		
Number of studies	5 [16, 91, 115, 159, 164]	2 [11, 147]
Number of subjects	66 (59 M, 7 F)	29 (15 M, 14 F)
Average TIB duration (range)	5 h (4–5.5)	5 h (4.25–5.75)
Average duration of sleep restriction (range)	7 nights (2–14)	3 nights (2–4)
Altered alpha-cell function <sup>d</sup>		
Number of studies	2 [145, 147]	–
Number of subjects	25 M	
Average TIB duration (range)	4.4 h (4.25–4.5 h)	
Average duration of sleep restriction (range)	1.5 nights (1–2)	

OGTT Oral glucose tolerance test, ivGTT intravenous glucose tolerance test, HEC hyperinsulinemic euglycemic clamp, HOMA-IR homeostatic model assessment—insulin resistance, AIRg acute insulin response to glucose

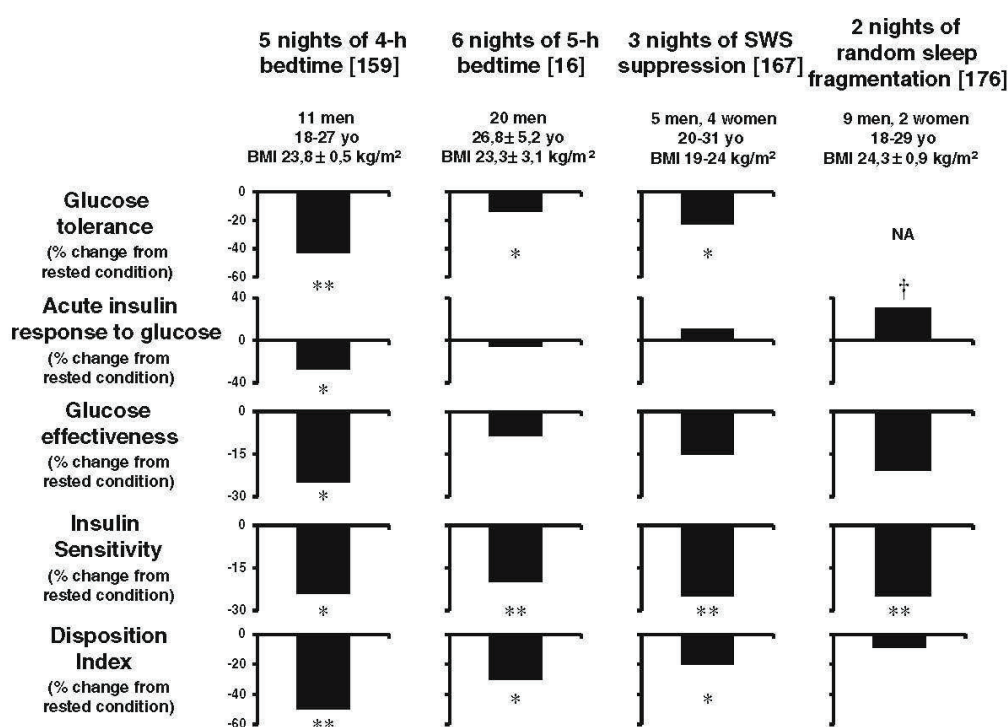
<sup>a</sup> Decreased glucose tolerance was defined by an increased glucose response to OGTT or standardized breakfast and/or a slower rate of decline of glucose levels during ivGTT, or increased glucose levels during constant-rate i.v. glucose infusion

<sup>b</sup> Insulin resistance was defined by decreased SI assessed by HEC, or decreased SI assessed by ivGTT, or increased insulin response to OGTT or standardized breakfast in the face of similar or reduced glucose tolerance, or increased HOMA-IR index, or increased fasting insulin/glucose ratio

<sup>c</sup> Beta-cell dysfunction was defined by decreased AIRg at ivGTT, or decreased insulin levels during constant glucose infusion, or unchanged insulin response in the face of increased glucose response to standardized breakfast

<sup>d</sup> Altered alpha-cell function was defined by a decreased response of glucagon during a stepwise hypoglycemic clamp or after a standardized breakfast





**Fig. 2** Alterations in glucose metabolism assessed by intravenous glucose testing in four well-controlled laboratory studies. The *two left panels* illustrate the effects of reduced sleep duration (adapted from

[16, 159]). The *two right panels* illustrate the effects of disturbed sleep, independently of sleep duration (adapted from [167, 176]). \*\* $p < 0.01$ , \* $p < 0.05$ , † $p < 0.10$

the subjects were in a state of sleep debt and reached values typical for older adults with impaired glucose tolerance [54]. The ivGTT is a validated tool that also provides assessments of SI, pancreatic beta-cell responsiveness (referred to as “acute insulin response to glucose”, AIRg), and glucose effectiveness (SG), a measure of non-insulin-dependent glucose disposal [7]. SG, AIRg, and SI were decreased by ~25% in the state of sleep debt. Considering that the brain is a major user of glucose, the decrease in SG is likely to reflect decreased brain glucose utilization, as shown by PET studies [183]. The disposition index (DI), the product of AIRg and SI, which provides an estimate of beta-cell function relative to the prevailing level of insulin resistance, has been shown to be a validated marker of diabetes risk [96, 123]. In healthy subjects, insulin resistance is accompanied by compensatory hyperinsulinemia, which in turn maintains a constant DI. Compared to the fully rested state, DI was decreased by 50% in the state of sleep debt. Furthermore, three of the 11 subjects had DI values <1000, indicating a high risk of diabetes [213]. Increased evening cortisol concentrations, extended duration of elevated GH concentrations during the waking period, and increased cardiac sympathovagal balance were also observed in the sleep loss condition [159–161], all of which could underlie the

clinically significant deleterious impact of recurrent sleep restriction on glucose metabolism. Sympathetic activation inhibits and para-sympathetic activation stimulates insulin release; the lack of compensatory hyperinsulinemia in response to the reduced SI associated with sleep loss may therefore be related to an alteration of the autonomic regulation of the beta cells. In addition, changes in counter-regulatory hormones and elevated ghrelin levels, which in the next section will be shown to also increase with sleep loss, favor glucose intolerance and hyperinsulinemia [130, 189].

A recent study in 20 healthy lean and overweight men confirmed and extended these findings. Buxton et al. [16] assessed glucose metabolism by ivGTT and euglycemic-hyperinsulinemic clamp after seven to eight nights of 10-h bedtime and after six to seven nights of 4-h bedtime. The results of the ivGTT are presented in the second panel from the left of Fig. 2. Recurrent reduced time in bed was associated with a decrease in SI that was not compensated for by an increase in insulin secretion. As a result of these alterations, similarly to the previous study, glucose tolerance, and the DI were reduced after sleep curtailment. Buxton et al. confirmed the decrease in SI derived from the ivGTT by hyperinsulinemic euglycemic clamp, considered to be the gold standard method for SI determination [16].



As of today, a total of 11 studies have evaluated the effects of PSD on glucose metabolism. The main results of these studies that involved young and middle-aged men and women undergoing various durations of PSD are summarized in Tables 1 and 2. An impairment of glucose tolerance was observed in six studies, after an average of 5 h in bed for six consecutive nights compared to a rested condition [16, 91, 115, 147, 159, 164]. SI, assessed in five of these six studies, was consistently found to be decreased [16, 91, 115, 147, 159]. Evidence of beta-cell dysfunction was found for all but one [147] of these studies. Two other studies [41, 194] reported only a decrease in SI, with apparent preservation of glucose tolerance. Of note, two groups [41, 147] observed that sleep loss was associated with increased levels of free fatty acids, which have been implicated in the pathogenesis of insulin resistance [140]. Conversely, three studies [11, 145, 217] found no alterations in measures of glucose metabolism. Zielinski et al. [217] assessed the effect of semi-chronic (8 weeks) sleep curtailment on glucose tolerance in self-reported older long sleepers ( $\geq 8.5$  h/night), compared to a control group. However, the self-reported long sleep duration contrasted with the  $\sim 7.5$  h of sleep assessed by actigraphy at baseline, and bedtime restriction resulted in total sleep time being decreased by only 1 h on average. Furthermore, sleep duration was also decreased in the control group, and the final difference in total sleep time between the two groups was only approximately 16 min [81]. The negative findings regarding glucose tolerance are therefore not unexpected. Bosy-Westphal et al. [11] are the only group who focused exclusively on pre-menopausal women, who may be more resistant to the alterations in glucose metabolism induced by sleep deprivation. Indeed, a recent meta-analysis of prospective studies evaluating the relationship of habitual sleep disturbances to the development of type 2 diabetes found a lower relative risk of incident diabetes for female short-sleepers compared to male short-sleepers [19]. Moreover, Bosy-Westphal et al. exposed their volunteers to a progressive and moderate sleep restriction (5.75 h in bed on average) over four nights, which may not be sufficient to elicit clear-cut impairments in glucose metabolism. A third study, in which subjects underwent a stepwise hypoglycemic clamp, yielded negative results regarding the impact of sleep restriction on SI [145]; a decrease in glucagon levels both at baseline and during insulin-induced hypoglycemia was observed, which indicates a reduced alpha-cell function. The same authors [147] later reported a decreased glucagon response to an ad libitum breakfast compared to the rested condition, suggesting again a reduced function of the pancreatic alpha cells. Such an alteration would arguably not contribute to the impairment in glucose metabolism. However, it is difficult to extrapolate what would happen in a chronic sleep deprivation setting, since

glucagon secretion is stimulated by the sympathetic nervous system that has been shown to be stimulated under semi-chronic sleep deprivation conditions [115, 161]. Further studies are needed to investigate this aspect of glucose metabolism during PSD.

To summarize, impaired SI was reported in 7 of 10 studies, and beta cell dysfunction was observed in 5 of 7; the average duration of time in bed and sleep deprivation period were comparable in both cases. To note, studies reporting negative results have used a more moderate sleep restriction paradigm [11, 217] or methods of SI quantification with lower sensitivity [145]. Evidence is also emerging about altered glucagon secretion, but further studies are necessary to assess the exact effect of partial sleep deprivation on alpha-cell function.

#### *Poor sleep quality and glucose regulation*

Two studies have demonstrated that poor sleep quality, independently of sleep duration, impairs glucose regulation in healthy young adults [167, 176]. The first study selectively suppressed SWS in healthy young adults during three consecutive nights [176]. The second study fragmented sleep across all sleep stages during two consecutive nights [167]. Both studies assessed glucose metabolism using an ivGTT and involved a level of sleep fragmentation of approximately 30 events per hour on each night, i.e., a degree of sleep fragmentation typical of moderate to severe OSA. Results from the ivGTTs of these two studies are displayed on the right two panels of Fig. 2. After three nights of SWS suppression, SI was decreased by  $\sim 25\%$ , reaching the level reported in older adults and in populations at high risk of diabetes [6]. The decrease in SI following experimental reduction of SWS was not compensated for by an increase in insulin release, as AIRg remained virtually unchanged. Consequently, the DI was  $\sim 20\%$  lower after SWS suppression. Consistent with an increased diabetes risk, glucose tolerance was reduced by  $\sim 23\%$  reaching the range typical of older adults with impaired glucose tolerance [176]. Fragmentation across all sleep stages for two nights resulted in a similar 25% decrease in SI. In this latter study, however, the DI was not affected by the sleep fragmentation since an increase in insulin release was able to compensate the decrease in SI. Glucose effectiveness was reduced by 21%. In the study by Tasali et al. [176], the amount of SWS was decreased by nearly 90%. Random sleep fragmentation mainly resulted in a  $\sim 70\%$  decrease in SWS with a minimal impact on REM sleep [167]. Importantly, in the study by Tasali et al., the changes in the two main determinants of glucose tolerance, i.e., SI and AIRg, were correlated with the changes in SWS after the intervention. Physiological temporal correlates of SWS such as decreased brain glucose utilization, stimula-



tion of GH release, inhibition of cortisol secretion, decreased sympathetic nervous activity, and increased vagal tone are likely to affect total body glucose homeostasis. Reduced or absent SWS is very common, as it occurs in normal aging and in individuals suffering from OSA. Both aging and OSA are recognized risk factors for decreased glucose tolerance and increased diabetes risk. These laboratory findings demonstrate unequivocally that disruptions in sleep quality do adversely affect glucose regulation.

### Short sleep as risk factor of obesity

#### Epidemiologic evidence

An ever-growing number of cross-sectional and case-control epidemiological studies (65 by 2009 [80]) have provided evidence of an independent link between short sleep (generally <6 h per night in adults) and the risk of obesity [82, 100, 124]. The association between short sleep and increased BMI is particularly strong and consistent in children [82, 100, 124]. Studies in adults are less consistent and often show a U-shaped relationship between sleep duration and BMI. Two meta-analyses including more than 600,000 adults and 30,000 children worldwide have quantified the link between short sleep and obesity risk. In the first study, the pooled odds ratio (OR) linking short sleep to obesity was 1.89 (95% CI, 1.46–2.43;  $p < 0.0001$ ) in children and 1.55 (95% CI, 1.43–1.68;  $p < 0.0001$ ) in adults [18]. The second study reported an OR of 1.58 (95% CI, 1.26–1.98) in children with short sleep duration and an OR of 1.92 (95% CI, 1.15–3.2) in children with the shortest sleep duration, suggesting a dose-response relationship between sleep duration increased risk of obesity [23].

Of the 28 longitudinal studies that examined the impact of short sleep on obesity risk in children and adults, 22 reported that short sleep is associated with an increased risk of weight gain or development of obesity and/or increased fat mass a few years later (reviewed in [80]; additional references: [8, 21, 38, 89, 94, 97, 101, 105, 120, 150, 202]). This pattern is particularly consistent in pediatric populations (all 12 studies had positive findings; reviewed in [80]; additional references: [21, 38, 89, 150]). Importantly, the only pediatric prospective study that obtained concomitant objective measurements of sleep, weight, and body composition demonstrated that the increased weight gain in children sleeping less was the result of selective increased fat deposition [21]. U- or L-shaped associations were reported in some adult prospective studies (reviewed in [80]; additional studies: [97, 202]); hence, the relationship between longer sleep and BMI is conflicting in adults and inexistent in children.

Thus, overall, the impact of reduced sleep duration on obesity risk is particularly clear in pediatric populations, probably because physiological and behavioral mechanisms responsible for this association are stronger in younger ages. Another explanation has recently been suggested: It is possible that weight is not gained linearly over the course of the short sleeping period. As a consequence, “in order for short sleep to predict any physiological or behavioral change, the longitudinal time frame examined would need to start prior to or at the beginning of the short sleep transition for each participant” [98], which is less likely to be the case with older ages.

To note, one prospective study in adults reported a bidirectional relationship between short sleep and obesity; not only did short sleep predict weight gain a few years later [67], but body weight or obesity also predicted short sleep duration on a later occasion. In addition, a large scale study [198] concluded that self-reported short sleep in obese adults may be a surrogate marker of subjective sleep disturbance [196]. Taken together, these results suggest the existence of a “vicious circle” where short sleep may initially promote weight gain, and the resulting excess adiposity would then induce sleep disturbances, with a further decrease in total sleep time. Such phenomenon is observed for other weight promoting behaviors, notably physical inactivity and overeating, both of which are reinforced by weight gain [158]. Future prospective studies need to determine whether short sleep in obese individuals is the result of bedtime curtailment or is due to the presence of a sleep disorder.

Critics have questioned the relevance of this link by putting forward the weakness of the association [74]. However, this may be the consequence, at least in part, of measurements errors since both sleep and weight assessments were based on self-reports in nearly all epidemiologic studies [119]. In support of this hypothesis, four studies that performed objective measurements reported a much stronger cross-sectional association than other studies of similar cross-sectional design but using self-reported data [63, 125, 182, 190]. It has also been argued that these epidemiological findings are of questionable clinical concern: “the worst case for weight gain that could be attributed to short sleep over a year is <2.0 kg” [74]. However, even modest increases in weight have been shown to have significant implications for long-term adiposity-related metabolic dysfunction, diabetes, cardiovascular disease, and cancer [28, 46, 135, 208]. Studies are warranted to determine if getting enough good sleep is an efficient intervention for weight maintenance and/or weight loss. Such a study is currently under progress [27].

The following section presents results from experimental studies that have been able to suggest putative pathways linking short sleep to excess weight.



## Evidence from experimental laboratory studies

### *Sleep duration and appetite regulation*

One pathway that may link short sleep to excess weight is increased caloric intake in short sleepers. The following sections will present results from laboratory studies that have used total or partial sleep deprivation to explore the effects of sleep loss on subjective feelings of hunger, hormones involved in the control of appetite, caloric intake, and weight gain.

**Total sleep deprivation studies** Very few studies have evaluated the impact of TSD on subsequent levels of hormones involved in appetite regulation and subjective feelings of hunger. Early studies of total or rapid eye movement sleep deprivation anecdotally reported increased feelings of hunger in some, but not all, subjects. Anecdotal evidence for an increase in food intake in subjects confined to the laboratory and permitted ad libitum access to food during 3 days of TSD was reported in 1997 [40]. More recently, two studies [5, 143] reported that a night of TSD resulted in increased subjective hunger the following morning. Accordingly, in the study by Benedict et al., ghrelin was higher in the second half of the night compared to a night of normal sleep, whereas nighttime leptin levels were unchanged. Conversely, no impact of TSD was evidenced in another recent study that also reported reduced amplitude of the 24-h leptin diurnal variation due to increased daytime leptin levels [126]. In view of the anorexigenic effect of leptin, these elevated leptin levels are not consistent with the increased hunger reported in previous studies.

**Partial sleep deprivation studies** An increasing number of studies have attempted to delineate the impact of partial sleep deprivation on food intake regulation. Table 3 summarizes the results of these studies. The first study that simultaneously assessed the impact of sleep restriction on subjective feelings of hunger and hormones involved in the regulation of appetite was published in 2004 [162]. In this randomized cross-over design study, the daytime profiles of leptin and ghrelin were assessed in young normal-weight men after two nights of 4 h in bed vs. two nights of 10 h in bed, while the subjects completed validated scales for hunger and appetite for various food categories [162]. Leptin decreased by 18%, while ghrelin increased by 28%, and the ghrelin/leptin ratio increased by more than 70% when sleep was restricted (Fig. 3). The state of sleep loss also resulted in a 23% increase in hunger and in a 33% increase in appetite for nutrients with high carbohydrate content. Seventy percent of the variance in increased hunger was explained by the increase in ghrelin/leptin ratio [162] (Fig. 3). Importantly, these differences in appetite regulation occurred despite identical amounts of caloric

intake, similar sedentary conditions, and stable weight. By comparison, 3 days of underfeeding by approximately 900 cal/day in healthy lean volunteers resulted in a 22% decrease of leptin levels [25]; these results highlight the functional significance of the decrease in leptin observed with sleep loss.

Were the increase in hunger observed during sleep restriction to translate into a commensurate increase in food intake, weight gain would occur over time. In accordance with this hypothesis, of the seven studies that assessed food intake during sleep restriction, six observed increased caloric consumption (Table 3). One night of 4 h in bed, in comparison with one night of 8 h in bed, resulted in a 22% increase in caloric intake during the subsequent day in healthy young men [14]. When young women were exposed to an ad libitum diet during two bedtime conditions, i.e., four nights of ~5.5 h of sleep vs. two nights of ~9 h of sleep, a 20% increase in self-reported food consumption was observed during sleep restriction [11]. In overweight middle-aged adults, increased consumption of calories from snacks with higher carbohydrate content was observed after 2 weeks of sleep restriction (–1.5 h/night) in comparison to after 2 weeks of sleep extension (+1.5 h/night), while energy intake from meal and total energy intake were unaffected by bedtime condition [116]. To note, each 2-week period was conducted in a setting of ad libitum access to palatable food. Since food intake is critically dependent on the amount and palatability of food provided to the subject [132], the subjects overate (>3,400 calories daily) in each bedtime condition, which may have masked the impact of sleep duration on total energy intake. Recently, in a crossover study, the food intake of middle-aged lean and overweight men and women was measured after five nights of 4 h bedtimes and after five nights of 9 h bedtimes. The volunteers ate ~300 kcal/day more, mostly from fat, notably saturated fat, during short sleep [170]. Importantly, in the latter two studies, EE measured with the gold standard doubly labeled water method did not differ between study conditions, therefore suggesting that the increase in food consumption most often associated with sleep loss is not related to a comparable rise in energy needs and would eventually result in a positive energy balance. Similar preliminary data have been obtained in two other studies that assessed caloric intake during an ad libitum buffet [104, 178]. Young normal weight men and women increased their caloric intake by 14%, especially carbohydrate-rich nutrients, after four nights of 4.5 h in bed, compared to after four nights of 8.5 h in bed [178], and middle-aged obese subjects submitted to four to five nights of restriction or extension of their habitual sleep schedule by 2–3 h/night ate 15% more calories in the bedtime restriction condition [104]. The sole study that did not report any change in caloric intake after sleep loss proposed highly palatable food ad libitum 1 h after

**Table 3** Effect of partial sleep deprivation on weight regulation

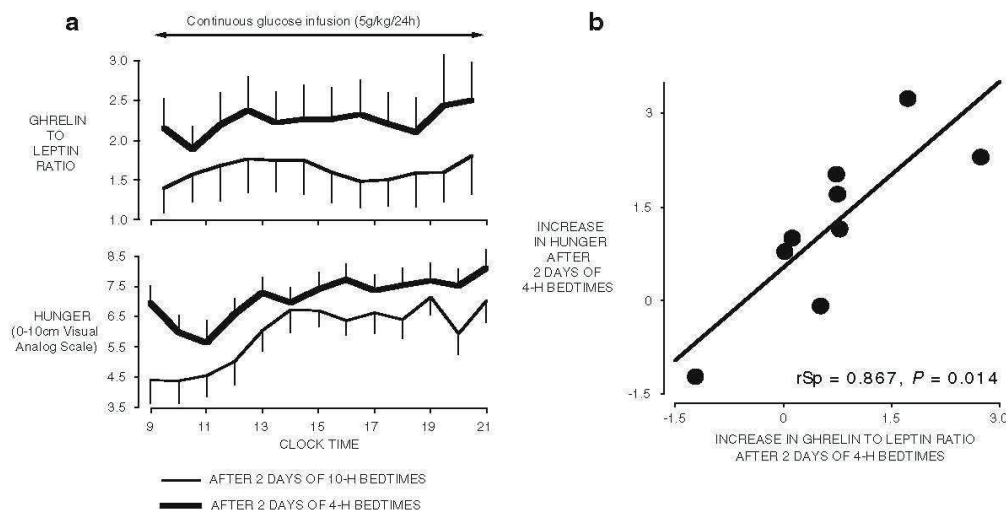
Outcome measure	Effect reported	No effect reported	Inverse effect reported
<b>Increased hunger</b>			
Total number of studies	5 [14, 99, 117, 144, 162]	6 [11, 122, 145, 146, 170, 194]	
Total number of patients	53 (50 M, 3 F)	95 (53 M, 42 F)	
Average TIB duration (range)	4.6 h (4 h to 5.5 h)	4.3 h (3 h to 5.75 h)	
Average duration of sleep restriction (range)	4 nights (1–14 nights)	3 nights (1–5 nights)	
Number of studies that controlled food intake prior to hunger assessment	5 [14, 99, 117, 144, 162]	4 [11, 122, 146, 170]	
<b>Increased caloric intake</b>			
Total number of studies	6 [11, 14, 104, 116, 170, 179]	1 [146]	
Total number of subjects	85 (49 M, 36 F)	15 (15 M)	
Average TIB duration (range)	4.9 h (4 h–5.75 h)	4.25 h	
Average duration of sleep restriction (range)	5.3 nights (1–14)	2 nights	
<b>Increased weight or adiposity</b>			
Total number of studies	2 [11, 117]	1 [116]	
Total number of patients	24 (17 F, 7 M)	11 (6 M, 5 F)	
Average TIB duration (range)	5.6 h (5.5 h–5.75 h)	5.5 h	
Average duration of sleep restriction (range)	9 nights (4 to 14 nights)	14 nights	
<b>Decreased leptin levels</b>			
Total number of studies	3 [62, 161, 162]	5 [99, 116, 117, 144, 146]	4 [11, 122, 154, 194]
Total number of patients	31 31 M	55 (47 M, 8 F)	180 (84 M, 96 F)
Average TIB duration (range)	4 h (4–4)	4.95 h (4.25–5.5)	4 h (3–5)
Average duration of sleep restriction (range)	5 nights (2–7)	6.6 nights (1–14)	3.5 nights (1–5)
Number of studies that controlled food prior or during blood sampling	3 [62, 161, 162]	3 [99, 117, 144]	2 [122, 194]
Average range of BMI	19.5–26.5	23.2–28.6	18.6–40.3
<b>Increased ghrelin levels</b>			
Total number of studies	3 [117, 144, 162]	4 [11, 99, 116, 146]	
Total number of patients	29 (26 M, 3 F)	50 (31 M, 19 F)	
Average TIB duration	4.6 h (4–5.5)	5.1 h (4.25–5.75)	
Average duration of sleep restriction	5.6 nights (1–14)	5.5 nights (2–14)	
Number of studies that controlled food prior or during blood sampling	3 [117, 144, 162]	1 [99]	
Average range of BMI	22.2–27.6	22–32.8	

*TIB* time in bed

awakening after two nights of 4 h and after two nights of 8 h sleep. Again, this unlimited availability of palatable food resulted in overeating (+60% regardless of the bedtime condition) and may have masked the impact of sleep loss on food consumption [146]. Another methodological difference may contribute to the lack of effect of sleep loss on food intake in this study. In order to minimize the impact of the manipulation of sleep duration on the circadian system, most of the studies kept the center of the sleep period constant, therefore linking sleep restriction to an earlier awakening. In contrast, Schmidt et al. awakened the subjects at the same time in both bedtime conditions. In this latter setting, the subjects may be less prone to eat more than in the other studies where sleep restriction was associated with more time awake before caloric testing. Taken together, these results

suggest that sleep loss can stimulate food intake with an excess of >250 kcal/day. Such an increase is highly meaningful as the amount of positive energy storage needed to explain the obesity epidemic is ~50 kcal/day [73]. Results regarding subjective feelings of hunger seem less consistent, as only five studies [14, 99, 117, 144, 162] of the 11 [11, 14, 99, 117, 122, 144–146, 162, 170, 194] that examined the effect of reduced sleep duration on hunger reported positive effects. However, if we exclude studies that allowed hunger to be satisfied by increased consumption of uncontrolled food availability, five of nine studies reported positive effects. Of note, the study of St-Onge et al. reported an increase of ~300 kcal/day after 5 days of 4 h bedtimes, although there was no clear effect of sleep duration on subjective feelings of hunger and appetite on the previous





**Fig. 3** a Mean ( $\pm$ SEM) daytime of ghrelin/leptin ratio and ratings of hunger obtained in nine young healthy men under continuous glucose infusion after 2 days with 4-h bedtimes or after 2 days with

10-h bedtimes. b Association between the increase in hunger ratings and the increase in ghrelin/leptin ratio when sleep is restricted as compared to extended

day [11, 170], suggesting that subjective assessments are unreliable.

The effect of sleep loss on weight was examined in two studies that allowed ad libitum access to food during recurrent sleep restriction [11, 116]. Inconsistent results were obtained. Bosy-Westphal et al. reported a weight gain of 0.4 kg in a group of freely living lean, overweight, and obese women after four nights of  $\sim 5.5$  h of sleep in comparison to two nights of  $\sim 9$  h of sleep [11]. By contrast, Nedeltcheva et al. observed similar weight at the end of each 14-day period of sleep extension or sleep restriction in overweight men and women exposed to unlimited palatable food in a laboratory setting. Consistent with the fact that overeating usually occurs when unlimited palatable food is available [132], the subjects overate and gained  $\sim 2$  kg in each sleep condition [116]. Finally, a recent study examined if sleep loss would compromise the efficacy of a reduced-calorie diet on excess adiposity [117]. Overweight and obese middle-aged men and women were randomly assigned to 8.5 or 5.5 h sleep opportunity during 14 nights in conjunction with moderate caloric restriction. At the end of the 2 weeks of sleep curtailment, the proportion of weight lost as fat was decreased by 55%, and the loss of fat-free body mass was increased by 60%. These results indicate that lack of sleep may attenuate the efficacy of dietary interventions for fat loss [117].

Twelve studies assessed the impact of partial sleep deprivation on leptin and ghrelin [11, 62, 99, 116, 117, 122, 144, 146, 154, 161, 162, 194]. Three studies assessed

leptin at more than 2 time points in a rested sleep condition and in a sleep restriction condition in normal-weight men after similar food intake had been enforced in both conditions. All found decreased levels of anorexigenic leptin after sleep loss [62, 161, 162]. The four studies that provided ad libitum food access prior to or during leptin assessments found unchanged or increased leptin levels after sleep restriction [11, 116, 146, 154]. As leptin levels are enhanced by food intake and correlate with the degree of obesity [25], these latter results may be the expected consequence of the positive energy balance achieved by increased food intake [11, 116, 146] and weight gain [11, 116]. Similarly, these studies did not observe changes in ghrelin levels. The remaining five studies observed unchanged or increased, rather than decreased, leptin levels after sleep restriction although food intake was similar in both sleep conditions. Methodological differences may contribute to this discrepancy. For example, in the study that submitted the subjects to caloric restriction, leptin levels declined in parallel with the loss of weight and adiposity without a significant independent effect of sleep loss: The negative energy balance most likely overrode the impact of sleep duration [117]. However, increased ghrelin levels and elevated hunger scores were observed in the sleep restriction condition, suggesting that, in contrast to what was observed with leptin, sleep loss was able to exacerbate the upregulation of ghrelin and hunger triggered by a negative energy balance. In the studies by Leeuwen et al., a single assessment of leptin was performed at 0730 hours after five nights of 4 h in bed (bedtimes from 0300 to



0700 hours) and after five nights of habitual sleep (bedtimes from 2300 to 0700 hours) [194]. As the nocturnal elevation in leptin levels is influenced both by sleep and circadian rhythmicity [36], the elevation of leptin levels may have occurred later due to the shifted short bedtimes, resulting in higher morning leptin levels. In the study by Omisade et al. [122], bedtimes were restricted to 3 h for only 1 day, and leptin levels were measured only at 2 time points during daytime. In the study by Schmid et al. [144] that obtained a single blood draw after one single night of 4.5 h in bed, leptin was unaffected, whereas hunger and ghrelin were increased. The results of these two latter studies may be compared to results from a population-based study that assessed habitual sleep by diaries and obtained a morning single blood draw after a polysomnographically (PSG) recorded night [174]. The authors found increased ghrelin that correlated mainly with acute sleep loss as measured by PSG immediately prior to blood sampling, while reduced leptin correlated with chronic sleep restriction indicated by self-reported sleep measures. Thus, one single night of sleep deprivation may not be sufficient to elicit changes in leptin. These findings are in agreement with the role of leptin in signaling long-term nutritional status, while ghrelin is more involved in acute hunger [174]. Finally, the fifth study did not observe changes in leptin and ghrelin levels after two nights of 5 h in bed vs. after a fully rested night (8–10 h in bed), but sleep restriction resulted in reduced satiety and lower levels of PYY, an anorexigenic peptide produced by the gastrointestinal tract in response to food intake [99]. Although sleep was not monitored and hormonal levels were assessed at a single time point upon awakening, it is the first report of decreased PYY levels after sleep restriction in humans, which could represent another mechanism underlying the reduced feeling of satiety consistently reported by sleep-deprived individuals.

Inconsistent results regarding leptin and ghrelin may also be partly attributed to differences in sample sizes, severity of sleep restriction, and study populations (Table 3). More specifically, differences in body composition and prevalence of obstructive sleep apnea (OSA) may be particularly relevant, as they both alter leptin and ghrelin regulation as well as leptin action. Obesity is associated with hypoghrelinemia, hyperleptinemia, and leptin resistance, while OSA is associated with hyperghrelinemia, hyperleptinemia, and leptin resistance. It is therefore inappropriate to assume that the impact of sleep duration on leptin and ghrelin observed in normal weight individuals will generalize to obese subjects, especially if they also suffer from OSA. In favor of this hypothesis, Table 3 shows that sleep loss resulted in increased leptin and no change in ghrelin in studies that enrolled subjects with a higher BMI than studies that reported decreased leptin and increased ghrelin (average

upper range of BMI of 40.3 and 32.8, respectively vs. 26.5 and 27.6, respectively). These results suggest that short sleep may worsen the hyperleptinemia and leptin resistance typically associated with excess weight in obese subjects. A few observational, epidemiologic studies that have examined the cross-sectional association between sleep duration, leptin, and ghrelin have also yielded contradictory results. In accordance with most experimental studies conducted in normal weight individuals, the Wisconsin Sleep Cohort Study and the Québec Family Study have shown reduced leptin levels, after controlling for BMI or adiposity, in habitual short sleepers [22, 174]. Higher ghrelin levels were also found to be associated with short sleep [174]. In contrast to these two studies that enrolled men and women of various body composition (lean, overweight, and obese), three subsequent studies did not confirm the link between sleep duration, leptin and ghrelin levels: One involved only overweight postmenopausal women [94], another one only women mostly overweight or obese with type 2 diabetes [209], and the last one only obese subjects [83]. Finally, a recent report of the Cleveland Family Study found associations between sleep duration and leptin that were in the opposite expected direction: Each hour reduction in total sleep time assessed by PSG during 7 h45 of enforced time in bed was associated with a 6% increase in morning leptin after adjustment for various confounders, including adiposity and sleep apnea severity. Since this cohort was designed to study the genetic basis of sleep apnea, the prevalence of OSA and obesity was very high. Although these observational studies adjusted for BMI or adiposity and sometimes for indexes of OSA severity in their analyses, they did not assess the association between sleep and leptin for various body compositions and sleep apnea status (e.g., lean, overweight, or obese, with or without OSA). Studies are warranted to determine whether the discrepant leptin and ghrelin results between studies, both experimental and observational, are due to methodological differences or if they represent physiological differences between lean, overweight, and obese individuals with or without OSA.

Sleep duration seems to modulate the neuroendocrine regulation of appetite in a dose-dependent manner. In a study that assessed the 24-h leptin profiles after 6 days of 4-, 8-, and 12-h bedtimes in healthy lean young men under conditions of stable caloric intake and activity levels, all characteristics of the 24-h leptin profile (overall mean, nocturnal maximum, and amplitude) gradually increased from the 4- to the 12-h bedtime condition [161]. A dose-response relationship between amounts of sleep, hunger ratings, and ghrelin levels was also reported in a study involving TSD, 4.5- and 7-h bedtimes [144]. These results are in accordance with a meta-analysis of epidemiologic studies that reported a trend for a dose-response relationship between reduced sleep duration and increased risk of obesity [23].



### *Sleep duration and energy expenditure*

Energy homeostasis is reached when energy intake meets EE. Beside changes in the regulation of food intake, reduced EE during sleep loss could represent another mechanism contributing to the link between short sleep and increased weight.

Although it is well established that EE is lower during sleep [10, 53, 78, 207], relatively few studies have evaluated the impact of sleep loss on daytime and/or 24 h EE. In comparison to a regular sleep–wake cycle, resting and postprandial EE assessed in the morning following a night of TSD were found to be 5% and 20% lower, respectively [5]. Twenty-four hour EE assessed in a whole-room indirect calorimeter during 16 h of wakefulness followed by a night of TSD was increased by 7% (~134 kcal), in comparison to a normal sleep–wake cycle with 8 h bedtimes. Interestingly, this study also reported that the 24 h EE measured over the day and 8 h recovery sleep following the night of TSD decreased by 5% (~96 kcal) in comparison to baseline [78]. These results suggest that compensatory mechanisms are taking place after sleep deprivation in order to limit the energetic cost of extended wake. Thus, it may be possible that recurrent sleep restriction does not significantly affect 24 h EE. In accordance with this hypothesis, Bösny-Westphal et al. [11] found no change in resting EE measured by indirect calorimetry in 14 healthy women studied after four nights of ~5.5 h in bed compared to ~9 h sleep for two nights, even when adjusted for fat-free mass or total EE. Similarly, in a protocol involving 14 nights of 5.5 h vs. 14 nights of 8.5 h in bed in healthy overweight subjects, total EE assessed by the gold standard doubly labeled water method, resting metabolic rate assessed by indirect calorimetry, and the thermic effect of food were similar in both bedtime conditions [115]. Finally, resting metabolic rate and total EE measured with the doubly labeled water method over 5 days of 4 h bedtimes and over 5 days of 9 h bedtimes in middle-aged men and women were similar in both bedtime conditions. Thus, the 20% increase in self-reported food consumption in the study of Bösny-Westphal et al., the increased consumption of snacks in the study of Nedeltcheva et al., and the ~300 kcal/day increase in energy intake in the study of St-Onge et al. were not related to a comparable rise in energy needs and would, if sustained, eventually result in weight gain [11, 115, 170].

To note, the study of Nedeltcheva et al. was conducted under controlled sedentary conditions, and the results obtained for EE may have been different if the subject had been allowed physical activity. Indeed, sleep problems and/or excessive daytime sleepiness significantly reduce physical activity [13, 203]. The four studies that examined the impact of behavioral sleep restriction on physical activity have yielded contradictory results; the possible involvement of reduced

activity-related EE in the link between short sleep and increased obesity risk remains to be determined. In comparison with a rested condition, physical activity was found to be decreased after two nights of 4 h sleep [146], increased after one night of 4 h sleep [14], and unaffected after two nights of 6 h and 1 night of 4 h in bed [11] or during five nights of bedtimes restricted to 4 h [170].

Thus, from evidence obtained so far, it appears that short sleep affects energy balance because of an upregulation of orexigenic hormones and a downregulation of anorexigenic hormones associated with increased hunger and caloric intake, rather than because of a reduced EE.

### **Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes**

OSA is a highly prevalent chronic sleep disorder characterized by repetitive episodes of upper airway obstruction leading to intermittent hypoxemia and/or hypercapnia and sleep fragmentation (see review of Leung et al. in the same issue). OSA is diagnosed by polysomnography and defined as an apnea–hypopnea index (AHI; the number of apneas and hypopneas per hour of sleep) >5. In the general population, the prevalence of OSA is around 17% [215]. Obesity is a major risk factor for OSA, and recent estimates suggest that excess weight is responsible for 41–58% of OSA [215]. The prevalence of OSA in the morbidly obese population is reaching a striking high 50–98% [141]. It is now well-documented that OSA, independently of age, sex, BMI, and other confounders, is associated with glucose intolerance, insulin resistance, and diabetes (for review, see [175, 177]). In patients with type 2 diabetes, the prevalence of OSA assessed with full night polysomnography, i.e., the gold standard method for the diagnosis of OSA, ranged from 58% to 86% [2, 45, 52, 134]. The highest estimate was obtained when only obese type 2 diabetics were considered [52]. This emerging evidence for an exceptionally high rate of OSA in type 2 diabetes has important implications for clinical practice; OSA should be systematically evaluated and treated in diabetic patients, especially if they are obese. While OSA involves respiratory disturbances and hypoxic stress, reduced sleep quality due to sleep fragmentation and low levels of SWS as well as reduced total sleep time are major components of this condition. The alterations of glucose regulation observed with experimentally induced reduced sleep duration and quality suggest that poor and short sleep, in addition to hypoxia, could be significant contributors to altered glucose homeostasis and weight gain in OSA.

The first-line therapy for OSA is continuous positive airway pressure (CPAP), and a number of studies have examined the impact of this treatment on cardiovascular



risk factors. Regarding glucose homeostasis, 21 studies have involved mostly or exclusively non-diabetic patients, while seven have focused on patients with type 2 diabetes. Another seven did not have specific exclusion criteria regarding glucose tolerance status. The results are presented in Table 4.

The most investigated parameter of glucose homeostasis in OSA patients is SI, which was assessed in 30 studies. In 12 of these, an improvement in SI was reported after as little as 2 days of CPAP treatment in non-obese patients [65] and 1 week in obese patients [88]. However, very few of these reports were randomized controlled studies. In the study by Lam et al., 31 patients underwent CPAP treatment, and 30 patients were randomized to sham CPAP; the two patient groups were comparable in terms of age, BMI, AHI, and daytime sleepiness. SI was evaluated by short insulin tolerance test 1 and 12 weeks after the start of the CPAP treatment. The patients randomized to sham CPAP showed unchanged SI at both evaluations, while a significant improvement in SI, but no other marker of glucose homeostasis, was obtained in those who received adequate treatment. Another group [36] included data about both obese non-OSA controls and non-compliant OSA patients (<4 h CPAP use per night), and observed improvement in SI, assessed by the homeostatic model assessment (HOMA-IR), only in the patients with good treatment adherence. In this case, the groups were comparable for age and AHI (except for the non-OSA controls), but BMI was slightly higher in the treated OSA patients. One study reporting unchanged SI in type 2 diabetes patients after therapeutic CPAP also included a group of patients who underwent sham CPAP [206]; in this study, the patients underwent a hyperinsulinemic-euglycemic clamp, the gold standard for evaluation of SI, but the average nightly therapeutic CPAP use was only  $3.3 \pm 2.6$  h. Although both objective and subjective measures of daytime sleepiness were significantly improved, the change in AHI with CPAP was not reported. Another study with negative results was a randomized placebo-controlled blinded cross-over trial, comparing 6 weeks of therapeutic CPAP vs. sham CPAP in obese OSA patients [30].

In seven reports, the improved SI resulted in an amelioration of glucose tolerance [4, 24, 68, 71, 118, 169, 205]. Two studies involving patients with type 2 diabetes [4, 68] reported, after 3–4 months of CPAP, a decrease in HbA1c similar to that induced by metformin and thiazolidinediones [214]. Furthermore, two studies reported lower fasting glucose and insulin levels in CPAP treated patients [42, 71], while one observed improved fasting glucose concentrations but unchanged fasting insulin levels [142].

Out of four studies that evaluated beta-cell function [31, 71, 109, 180], only one [31] observed an improvement in this parameter, as assessed by the homeostatic model

assessment (HOMA-beta); somewhat surprisingly, all other markers of glucose homeostasis (fasting glucose and insulin levels, HOMA-IR) were unchanged by 2 months of CPAP treatment. The compliance to CPAP was not reported.

Finally, a population-based study involving 28 OSA patients and 28 controls matched for age, smoking status, and comorbidities found a significant decrease only in fasting insulin levels, after 3 weeks of CPAP treatment, while the decrease in SI, assessed by HOMA-IR, failed to reach statistical significance [93]. It is possible that a longer treatment period would have brought significant changes in HOMA-IR as well.

One group [110] focused on children with metabolic syndrome and sleep-disordered breathing treated with CPAP for 12 months and observed no improvement in glucose tolerance or SI; however, the compliance to CPAP is not reported.

To summarize, 17 of the 35 studies reported an improvement in at least one parameter of glucose homeostasis following CPAP treatment in OSA patients, both diabetics and non-diabetics. The parameter most consistently found to be positively impacted by CPAP is SI, which is interesting since OSA has been found to be independently associated with insulin resistance [77, 131]. However, there were only five controlled studies among those published in literature, of which three yielded positive results, while the other two were unable to demonstrate a beneficial impact of CPAP on glucose homeostasis.

Most of the positive studies focused either on only non diabetic patients ( $n=10$ ) or only diabetic patients ( $n=5$ ), while almost half of the studies with negative results enrolled patients regardless of their glucose tolerance status (only non-diabetics  $n=7$ , only impaired glucose tolerance  $n=1$ , only diabetics  $n=1$ ). Average duration of treatment was comparable in the studies with positive and negative results ( $5.3 \pm 5.8$  vs  $4.8 \pm 6.2$  months). However, the compliance to CPAP, for the articles that report it, was on average higher in the studies with positive findings than in the negative studies ( $5.4 \pm 0.5$  vs  $4.8 \pm 0.8$  h/night). Methodological differences may also account for the variability of results obtained: four positive studies relied on the hyperinsulinemic-euglycemic clamp technique to assess SI [15, 65, 66, 142], which is considered the gold standard to evaluate SI; another two used continuous glucose monitoring (CGMS) [4, 205], which provides 288 readings of interstitial glucose levels per 24 h (every 5 min) and allows a very accurate evaluation of glucose homeostasis [60]; and one used the minimal model estimate of SI derived from the analysis of ivGTT [180], which has a coefficient of variation for SI similar of that of the glucose clamp and allows to evaluate SI, glucose tolerance, and beta cell function in one single test [108]. Conversely, most of the negative studies assessed glucose metabolism with parameters derived from the results of a

**Table 4** OSA, CPAP, and glucose homeostasis

Outcome measure	Studies with positive effect reported	Studies with no effect reported
<b>Fasting plasma glucose</b>		
Number of studies	3 [42, 71, 142]	23 [4, 20, 24, 26, 30, 31, 55, 76, 87, 88, 93, 109, 110, 118, 121, 156, 169, 171, 181, 185, 199, 206]
Number of subjects	67 (32 metabolic syndrome)	700 (44 type 2 diabetes, 16 metabolic syndrome)
CPAP use	≤4–5.3 h/night	3.3 h–6.2 h
Duration of CPAP treatment	4 days–2.9 years	1 week–39 months
<b>Fasting serum insulin</b>		
Number of studies	3 [42, 71, 93]	19 [4, 24, 26, 29–31, 55, 76, 88, 109, 110, 118, 138, 156, 169, 171, 185, 199, 206]
Number of subjects	75 (5 type 2 diabetes, 32 metabolic syndrome)	484 (44 type 2 diabetes)
CPAP use	≤4–5.3 h/night	3.3–5.6 h/night
Duration of CPAP treatment	3 weeks–3 months	1 week–>6 months
<b>Improved glucose tolerance<sup>a</sup></b>		
Number of studies	7 [4, 24, 68, 71, 118, 169, 205]	6 [15, 55, 87, 110, 142, 156]
Number of subjects	276 (136 type 2 diabetes)	100 (10 type 2 diabetes, 11 children with metabolic syndrome)
CPAP use	≤4–5.3 h/night	≤4–6.4 h/night
Duration of CPAP treatment	4 days–>6 months	2 months–2.9 years
<b>Improved insulin sensitivity<sup>b</sup></b>		
Number of studies	12 [15, 24, 36, 42, 65, 71, 88, 118, 142, 180, 205]	18 [20, 26, 29–31, 55, 76, 93, 109, 110, 138, 156, 169, 171, 181, 185, 199, 206]
Number of subjects	246(35 type 2 diabetes, 32 metabolic syndrome)	435(19 type 2 diabetes, 11 children with metabolic syndrome)
CPAP use	≤4–6.2 h	≤4–5.7 h/night
Duration of CPAP treatment	1 week–2.9 years	3 weeks–6 months
<b>Improved beta-cell function<sup>c</sup></b>		
Number of studies	1 [31]	3 [71, 109, 180]
Number of subjects	31	102
CPAP use	n.a.	≤4–6.2 h/night
Duration of CPAP treatment	2 months	1–3 months

HOMA-IR=[fasting plasma glucose (mmol/l)×fasting serum insulin (mIU/l)/22.5]; QUICKI quantitative insulin sensitivity check index=1/[log insulin ratio (mU/L)+log baseline glucose (mg/dl)]

<sup>a</sup> Improved glucose tolerance was defined as decreased glucose levels at OGTT, or decreased HbA1c, or lower 24-h glucose concentrations at CGMS, after CPAP treatment

<sup>b</sup> Improved insulin sensitivity was defined as increased insulin responsiveness index (MI) or insulin sensitivity index (ISI) at HEC, or increased SI at ivGTT, or increase of Kitt at short insulin test, or increased whole body insulin sensitivity index at OGTT, or decreased HOMA-IR, or increased QUICKI, or decreased insulin/glucose ratio, after CPAP treatment

<sup>c</sup> Improved beta-cell function was defined as increased AIRg at ivGTT or increased HOMA-beta, after CPAP treatment

OGTT Oral glucose tolerance test, HbA1c glycosylated hemoglobin, HEC hyperinsulinemic euglycemic clamp, CGMS continuous glucose monitoring system, SI insulin sensitivity, ivGTT intravenous glucose tolerance test, Kitt glucose disappearance rate constant, AIRg acute insulin response to glucose



single fasting blood sample. HOMA-IR has been found to correlate reasonably well with the glucose clamp and minimal model estimates of insulin sensitivity/resistance in several studies of distinct populations. However, it is a measure of basal insulin sensitivity/resistance and does not provide information about dynamic conditions [201]. Furthermore, it was suggested that the logarithmic transformation of HOMA-IR may be a more appropriate measure for the evaluation of insulin resistance in individuals with glucose intolerance and insulin-resistant conditions [108].

Nevertheless, more controlled studies are necessary to accurately evaluate the impact of CPAP on the alterations of glucose homeostasis observed in OSA patients. The mechanisms through which CPAP may improve glucose metabolism include better sleep quality and continuity and correction of the intermittent hypoxia leading to increased SWS [47, 51, 61, 69, 180], decreased activity of the sympathetic nervous system [111, 157], and decreased weight and/or adiposity through improvement of hormones involved in appetite regulation [165]. The effect of CPAP on the activity of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis is still debated [184]. However, two studies involving frequent (q30 and q10 min) blood sampling over a 24-h period observed a decrease in cortisol and ACTH levels in OSA patients following treatment [72, 197].

## Conclusion

Over the past 10–15 years, growing evidence from both epidemiological and experimental studies has accumulated to show that metabolic function is tightly linked to sleep duration and sleep quality. The experimental studies, in particular, are providing greater insight into the mechanisms underlying the relationship between sleep, glucose homeostasis, and weight regulation, which involve peripheral insulin sensitivity, insulin secretion by the pancreatic beta cells, and brain glucose utilization, as well as several hormones influencing appetite/satiety and energy homeostasis. There is an obvious necessity to increase public awareness about the contribution of the self-imposed sleep curtailment to the pandemic of obesity and diabetes. Furthermore, OSA, a condition highly prevalent not only in obesity but also in diabetes and other metabolic disorders, needs to be more widely diagnosed. The evidence of a beneficial impact of CPAP treatment on glycemic control in patients with OSA is not as clear cut as for other cardiovascular risk factors, but definitely warrants further investigation.

**Acknowledgments** Some of the research described in this article was supported by US National Institute of Health grants P01 AG-11412, R01 HL-075079, P60 DK-20595, R01 DK-071696, R01 HL-

075025, and M01 RR000055, by US Department of Defense award W81XWH-07-2-0071, by Belgian “Fonds de la Recherche Scientifique Médicale” (FRSM-3.4583.02), “Fonds National de la Recherche Scientifique” (FNRS) and “CARE Foundation” grants, by INSERM U628, and by Claude Bernard University of Lyon, France.

## References

- Ahima RS, Saper CB, Flier JS, Elmquist JK (2000) Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol* 21:263–307
- Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, Tasali E (2010) Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 181:507–513
- Avram AM, Jaffe CA, Symons KV, Barkan AL (2005) Endogenous circulating ghrelin does not mediate growth hormone rhythmicity or response to fasting. *J Clin Endocrinol Metabol* 90:2982–2987
- Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T (2005) Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 165:447–452
- Benedict C et al (2011) Acute sleep deprivation reduces energy expenditure in healthy men. *Am J Clin Nutr* 93:1229–1236
- Bergman RN (1989) Lilly lecture 1989. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. *Diabetes* 38:1512–1527
- Bergman RN (2005) Minimal model: perspective from 2005. *Horm Res* 64(Suppl 3):8–15
- Bo S et al (2011) Contributors to the obesity and hyperglycemia epidemics. A prospective study in a population-based cohort. *Int J Obes*. doi:10.1038/ijo.2011.5
- Bodoss B et al (2004) Rhythms of ghrelin, leptin, and sleep in rats: effects of the normal diurnal cycle, restricted feeding, and sleep deprivation. *Am J Physiol* 287:R1071–R1079
- Bonnet MH, Berry RB, Arand DL (1991) Metabolism during normal, fragmented, and recovery sleep. *J Appl Physiol* 71:1112–1118
- Bosy-Westphal A et al (2008) Influence of partial sleep deprivation on energy balance and insulin sensitivity in healthy women. *Obes Facts* 1:266–273
- Boyle PJ et al (1994) Diminished brain glucose metabolism is a significant determinant for falling rates of systemic glucose utilization during sleep in normal humans. *J Clin Invest* 93:529–535
- Briones B et al (1996) Relationship between sleepiness and general health status. *Sleep* 19:583–588
- Brondel L, Romer MA, Nougues PM, Touyarou P, Davenne D (2010) Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men. *Am J Clin Nutr* 91:1550–1559
- Brooks B et al (1994) Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic patients: effects of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness. *J Clin Endocrinol Metabol* 79:1681–1685
- Buxton OM et al (2010) Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes* 59:2126–2133
- Callahan HS et al (2004) Postprandial suppression of plasma ghrelin level is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in humans. *J Clin Endocrinol Metabol* 89:1319–1324
- Cappuccio FP et al (2008) Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep* 31:619–626



19. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA (2010) Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 33:414–420
20. Carneiro G et al (2009) Continuous positive airway pressure therapy improves hypoadiponectinemia in severe obese men with obstructive sleep apnea without changes in insulin resistance. *Metab Syndr Relat Disord* 7:537–542
21. Carter PJ, Taylor BJ, Williams SM, Taylor RW (2011) Longitudinal analysis of sleep in relation to BMI and body fat in children: the FLAME study. *BMJ* 342:d2712
22. Chaput JP, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A (2007) Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: results from the Quebec family study. *Obesity* (Silver Spring, Md) 15:253–261
23. Chen X, Beydoun MA, Wang Y (2008) Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis. *Obesity* (Silver Spring, Md) 16:265–274
24. Chin K et al (1999) Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation* 100:706–712
25. Chin-Chance C, Polonsky KS, Schoeller DA (2000) Twenty-four-hour leptin levels respond to cumulative short-term energy imbalance and predict subsequent intake. *J Clin Endocrinol Metabol* 85:2685–2691
26. Chung S, Yoon IY, Lee CH, Kim JW (2011) The effects of nasal continuous positive airway pressure on vascular functions and serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 15:71–76
27. Cizza G et al (2010) Treatment of obesity with extension of sleep duration: a randomized, prospective, controlled trial. *Clin Trials* 7:274–285
28. Colditz GA, Willett WC, Rotsitzky A, Manson JE (1995) Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 122:481–486
29. Comondore VR et al (2009) The impact of CPAP on cardiovascular biomarkers in minimally symptomatic patients with obstructive sleep apnea: a pilot feasibility randomized crossover trial. *Lung* 187:17–22
30. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Wilding JP, Calverley PM (2007) Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur Respir J* 29:720–727
31. Cuhadaroglu C, Utkusavas A, Ozturk L, Salman S, Ece T (2009) Effects of nasal CPAP treatment on insulin resistance, lipid profile, and plasma leptin in sleep apnea. *Lung* 187:75–81
32. Cummings DE et al (2001) A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 50:1714–1719
33. Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, Aubert R, Chapelot D (2004) Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287:E297–E304
34. Danaei G et al (2011) National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 378:31–40
35. Danguir J, Nicolaidis S (1979) Dependence of sleep on nutrients' availability. *Physiol Behav* 22:735–740
36. de Lima AMJ et al (2010) Effects of nasal continuous positive airway pressure treatment on oxidative stress and adiponectin levels in obese patients with obstructive sleep apnea. *Respiration* 79:370–376
37. DeFronzo RA (2004) Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 88:787–835, ix
38. Diethelm K, Bolzenius K, Cheng G, Remer T, Buyken AE (2011) Longitudinal associations between reported sleep duration in early childhood and the development of body mass index, fat mass index and fat free mass index until age 7. *Int J Pediatr Obes* 6:e114–e123
39. Dimaraki EV, Jaffe CA (2006) Role of endogenous ghrelin in growth hormone secretion, appetite regulation and metabolism. *Rev Endocr Metab Disord* 7:237–249
40. Dinges DF, Chugh DK (1997) Physiological correlates of sleep deprivation. In: Kinney JM, Tucker HN (eds) *Physiology, stress, and malnutrition: functional correlates, nutritional intervention*. Lippincott-Raven, Philadelphia
41. Donga E et al (2010) A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metabol* 95:2963–2968
42. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R (2008) Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest* 134:686
43. Dworak M, McCarley RW, Kim T, Kalinchuk AV, Basheer R (2010) Sleep and brain energy levels: ATP changes during sleep. *J Neurosci* 30:9007–9016
44. Dzaja A et al (2004) Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286: E963–E967
45. Einhorn D et al (2007) Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 13:355–362
46. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE (2006) Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 296:193–201
47. Eskelinen V, Uibu T, Himanen SL (2007) nCPAP treatment of obstructive sleep apnea increases slow wave sleep in prefrontal EEG. *Clin EEG Neurosci* 38:148
48. Espelund U et al (2005) Fasting unmasks a strong inverse association between ghrelin and cortisol in serum: studies in obese and normal-weight subjects. *J Clin Endocrinol Metabol* 90:741–746
49. Estabrooke IV et al (2001) Fos expression in orexin neurons varies with behavioral state. *J Neurosci* 21:1656–1662
50. Feng DD et al (2011) Ghrelin and obestatin modulate growth hormone-releasing hormone release and synaptic inputs onto growth hormone-releasing hormone neurons. *Eur J Neurosci* 34:732–744
51. Fietze I, Quispe Bravo S, Hänsch T, Röttig J, Baumann C (1997) Arousals and sleep stages in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: changes under nCPAP treatment. *J Sleep Res* 6:128–133
52. Foster GD et al (2009) Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32:1017–1019
53. Fraser G, Trinder J, Colrain IM, Montgomery I (1989) Effect of sleep and circadian cycle on sleep period energy expenditure. *J Appl Physiol* 66:830–836
54. Garcia G et al (1997) Glucose metabolism in older adults: a study including subjects more than 80 years of age. *J Am Geriatr Soc* 45:813–817
55. Garcia JM, Sharafkaneh H, Hirshkowitz M, Elkhatib R, Sharafkaneh H (2011) Weight and metabolic effects of CPAP in obstructive sleep apnea patients with obesity. *Respir Res* 12:80–88
56. Gasco V et al (2010) Endocrine and metabolic actions of ghrelin. *Endocr Dev* 17:86–95
57. Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Balcazar-Munoz BR, Pascoe-Gonzalez S (2000) Effect of sleep deprivation on insulin



- sensitivity and cortisol concentration in healthy subjects. *Diabetes Nutr Metab* 13:80–83
58. Granata R, Baragli A, Settanni F, Scarlatti F, Ghigo E (2010) Unraveling the role of the ghrelin gene peptides in the endocrine pancreas. *J Mol Endocrinol* 45:107–118
  59. Gronfier C, Brandenberger G (1998) Ultradian rhythms in pituitary and adrenal hormones: their relations to sleep. *Sleep Med Rev* 2:17–29
  60. Gross TM, Mastrototaro JJ (2000) Efficacy and reliability of the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2:19–26
  61. Guilleminault C et al (2001) Sleep and daytime sleepiness in upper airway resistance syndrome compared to obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 17:838
  62. Guilleminault C et al (2003) Preliminary observations on the effects of sleep time in a sleep restriction paradigm. *Sleep Med* 4:177–184
  63. Gupta NK, Mueller WH, Chan W, Meininger JC (2002) Is obesity associated with poor sleep quality in adolescents? *Am J Hum Biol* 14:762–768
  64. Haddad GG (2011) Does the brain gain back energy during sleep? But what does it mean? *Sleep* 34:835–836, author reply 841–833
  65. Harsch IA et al (2004) Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 169:156–162
  66. Harsch IA et al (2004) The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration* 71:252–259
  67. Hasler G et al (2004) The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-year prospective study. *Sleep* 27:661–666
  68. Hassaballa HA, Tulaimat A, Herdegen JJ, Mokhlesi B (2005) The effect of continuous positive airway pressure on glucose control in diabetic patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung* 9:176–180
  69. Heinzer R et al (2001) Slow-wave activity in sleep apnea patients before and after continuous positive airway pressure treatment\*. *Chest* 119:1807
  70. Heller HC (2011) Repeatability is not the same as accuracy. *Sleep* 34:839, author reply 841–833
  71. Henley DE et al (2009) Plasma apelin levels in obstructive sleep apnea and the effect of continuous positive airway pressure therapy. *J Endocrinol* 203:181–188
  72. Henley DE et al (2009) Hypothalamic–pituitary–adrenal axis activation in obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metabol* 94:4234
  73. Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peters JC (2003) Obesity and the environment: where do we go from here? *Science (New York, NY)* 299:853–855
  74. Horne J (2011) Obesity and short sleep: unlikely bedfellows? *Obes Rev* 12:e84–e94
  75. Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé. Les français et leur sommeil. <http://www.inpes.sante.fr/70000/dp/08/dp080310.pdf>. 1–45.
  76. Ip MS, Lam KS, Ho C, Tsang KW, Lam W (2000) Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 118:580–586
  77. Ip MSM et al (2002) Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 165:670
  78. Jung CM et al (2011) Energy expenditure during sleep, sleep deprivation and sleep following sleep deprivation in adult humans. *J Physiol* 589:235–244
  79. Kahn SE (2003) The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 46:3–19
  80. Knutson KL (2010) Sleep duration and cardiometabolic risk: a review of the epidemiologic evidence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24:731–743
  81. Knutson KL, Leproult R (2010) Apples to oranges: comparing long sleep to short sleep. *J Sleep Res* 19:118
  82. Knutson KL, Van Cauter E (2008) Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 1129:287–304
  83. Knutson KL, Galli G, Zhao X, Mattingly M, Cizza G (2011) No association between leptin levels and sleep duration or quality in obese adults. *Obesity (Silver Spring)*. doi:10.1038/oby.2011.248
  84. Kolaczynski JW et al (1996) Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans: a link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes* 45:1511–1515
  85. Koutkia P, Canavan B, Breu J, Johnson ML, Grinspoon SK (2004) Nocturnal ghrelin pulsatility and response to growth hormone secretagogues in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287:E506–E512
  86. Kuhn E, Brodan V, Brodanova M, Rysanek K (1969) Metabolic reflection of sleep deprivation. *Act Nerv Super (Praha)* 11:165–174
  87. Kumor M, Bielicki P, Pzybylowski T, Rubinsztajn R, Zielinski J (2011) Three-month continuous positive airway pressure (CPAP) treatment decreases total LDL-cholesterol levels but does not affect serum homocysteine and leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) without co-existent ischaemic heart disease (IHD). *Pol Pneumonol Allergol* 79:173–183
  88. Lam JC et al (2010) A randomised controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 35:138–145
  89. Landhuis CE, Poulton R, Welch D, Hancox RJ (2008) Childhood sleep time and long-term risk for obesity: a 32-year prospective birth cohort study. *Pediatrics* 122:955–960
  90. Laposky AD et al (2006) Altered sleep regulation in leptin-deficient mice. *Am J Physiol* 290:R894–R903
  91. Leproult R, Van Cauter E (2006) Marked decreased insulin sensitivity and increased evening cortisol levels following one week of partial sleep deprivation. In 12th meeting of the European NeuroEndocrine Association (ENEAA), Athens, Greece
  92. Lim CT, Kola B, Korbonits M, Grossman AB (2010) Ghrelin's role as a major regulator of appetite and its other functions in neuroendocrinology. *Prog Brain Res* 182:189–205
  93. Lindberg E, Berne C, Elmasyr A, Hedner J, Janson C (2006) CPAP treatment of a population-based sample—what are the benefits and the treatment compliance? *Sleep Med* 7:553–560
  94. Littman AJ et al (2007) Sleep, ghrelin, leptin and changes in body weight during a 1-year moderate-intensity physical activity intervention. *Int J Obes* 31:466–475
  95. Liu J et al (2008) Novel ghrelin assays provide evidence for independent regulation of ghrelin acylation and secretion in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metabol* 93:1980–1987
  96. Lyssenko V et al (2005) Predictors of and longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion preceding onset of type 2 diabetes. *Diabetes* 54:166–174
  97. Lyytikäinen P, Rahkonen O, Lahti E, Lallukka T (2011) Association of sleep duration with weight and weight gain: a prospective follow-up study. *J Sleep Res* 20:298–302
  98. Magee L, Hale L (2011) Longitudinal associations between sleep duration and subsequent weight gain: a systematic review. *Sleep Med Rev*. doi:10.1016/j.smrv.2011.05.005



99. Magee CA, Huang X-F, Iverson DC, Caputi P (2009) Acute sleep restriction alters neuroendocrine hormones and appetite in healthy male adults. *Sleep Biol Rhythms* 7:125–127
100. Marshall NS, Glozier N, Grunstein RR (2008) Is sleep duration related to obesity? A critical review of the epidemiological evidence. *Sleep Med Rev* 12:289–298
101. Marshall NS et al (2010) Changes in sleep duration and changes in weight in obese patients: the Swedish obese subjects study. *Sleep Biol Rhythms* 8:63–71
102. McAllister EJ et al (2009) Ten putative contributors to the obesity epidemic. *Crit Rev Food Sci Nutr* 49:868–913
103. Møller N et al (1990) Effects of a growth hormone pulse on total and forearm substrate fluxes in humans. *Am J Physiol* 258:E86–E91
104. Morselli L, Balbo M, Van Cauter E, Guyon A, Spiegel K (2011) Impact of sleep restriction on the regulation of appetite in middle-aged obese subjects. In 4th International World Sleep Congress, Quebec City, Québec
105. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB (2011) Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med* 364:2392–2404
106. Muller AF et al (2002) Ghrelin drives GH secretion during fasting in man. *Eur J Endocrinol* 146:203–207
107. Mullington JM et al (2003) Sleep loss reduces diurnal rhythm amplitude of leptin in healthy men. *J Neuroendocrinol* 15:851–854
108. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ (2008) Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294:E15
109. Murri M et al (2009) Oxidative stress and metabolic changes after continuous positive airway pressure treatment according to previous metabolic disorders in sleep apnea–hypopnea syndrome patients. *Transl Res* 154:111–121
110. Nakra N, Bhargava S, Dzuira J, Caprio S, Bazyz-Asaad A (2008) Sleep-disordered breathing in children with metabolic syndrome: the role of leptin and sympathetic nervous system activity and the effect of continuous positive airway pressure. *Pediatrics* 122:e634–e642
111. Narkiewicz K, Somers V (2003) Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand* 177:385–390
112. Nass R et al (2008) Evidence for acyl-ghrelin modulation of growth hormone release in the fed state. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1988–1994
113. Natalucci G, Riedl S, Gleiss A, Zidek T, Frisch H (2005) Spontaneous 24-h ghrelin secretion pattern in fasting subjects: maintenance of a meal-related pattern. *Eur J Endocrinol* 152:845–850
114. National Sleep Foundation (2008) “Sleep in America” Poll. <http://www.sleepfoundation.org/sites/default/files/2008%20POLL%20SOF.PDF>. 1–45
115. Nedeltcheva AV, Kessler L, Imperial J, Penev PD (2009) Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 94:3242–3250
116. Nedeltcheva AV et al (2009) Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks. *Am J Clin Nutr* 89:126–133
117. Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Schoeller DA, Penev PD (2010) Insufficient sleep undermines dietary efforts to reduce adiposity. *Ann Intern Med* 153:435–441
118. Nena E et al (2010) Reduction of serum retinol-binding protein-4 levels in nondiabetic obstructive sleep apnea patients under continuous positive airway pressure treatment. *Respiration* 80:517–523
119. Nielsen LS, Danielsen KV, Sørensen TI (2011) Short sleep duration as a possible cause of obesity: critical analysis of the epidemiological evidence. *Obes Rev* 12:78–92
120. Nishiura C, Hashimoto H (2010) A 4-year study of the association between short sleep duration and change in body mass index in Japanese male workers. *J Epidemiol* 20:385–390
121. Oktay B, Akbal E, Firat H, Ardiç S, Kizilgun M (2009) CPAP treatment in the coexistence of obstructive sleep apnea syndrome and metabolic syndrome, results of one year follow up. *Acta Clin Belg* 64:329–334
122. Omisade A, Buxton OM, Rusak B (2010) Impact of acute sleep restriction on cortisol and leptin levels in young women. *Physiol Behav* 99:651–656
123. Palmer ND et al (2006) Genetic mapping of disposition index and acute insulin response loci on chromosome 11q. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study. *Diabetes* 55:911–918
124. Patel SR, Hu FB (2008) Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity* (Silver Spring, Md) 16:643–653
125. Patel SR et al (2008) The association between sleep duration and obesity in older adults. *Int J Obes* 32:1825–1834
126. Pejovic S et al (2010) Leptin and hunger levels in young healthy adults after one night of sleep loss. *J Sleep Res* 19:552–558
127. Peters A (2011) The selfish brain: competition for energy resources. *Am J Hum Biol* 23:29–34
128. Petrie JR, Pearson ER, Sutherland C (2011) Implications of genome wide association studies for the understanding of type 2 diabetes pathophysiology. *Biochem Pharmacol* 81:471–477
129. Plat L et al (1996) Effects of morning cortisol elevation on insulin secretion and glucose regulation in humans. *Am J Physiol* 270:E36–E42
130. Plat L et al (1999) Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3082–3092
131. Punjabi NM et al (2004) Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 160:521–530
132. Raynor HA, Wing RR (2007) Package unit size and amount of food: do both influence intake? *Obesity* (Silver Spring Md) 15:2311–2319
133. Rechtschaffen A, Bergmann BM (1995) Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. *Behav Brain Res* 69:55–63
134. Resnick HE et al (2003) Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 26:702–709
135. Rexrode KM et al (1997) A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* 277:1539–1545
136. Rolls A, Schaich Borg J, De Lecea L (2010) Sleep and metabolism: role of hypothalamic neuronal circuitry. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24:817–828
137. Ryden L et al (2007) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 28:88–136
138. Saarelainen S, Lahtela J, Kallonen E (1997) Effect of nasal CPAP treatment on insulin sensitivity and plasma leptin. *J Sleep Res* 6:146–147
139. Sakurai T (2007) The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat Rev Neurosci* 8:171–181
140. Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI (2010) Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet* 375:2267–2277



141. Sanders M (2005) Sleep breathing disorders. In: Kryger M, Roth T, Dement WC (eds) Principles and practice of sleep medicine. Saunders, Philadelphia, pp 969–1157
142. Schahin SP et al (2008) Long-term improvement of insulin sensitivity during CPAP therapy in the obstructive sleep apnoea syndrome. *Med Sci Mon* 14:CR117–CR121
143. Schmid SM et al (2007) Sleep loss alters basal metabolic hormone secretion and modulates the dynamic counterregulatory response to hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metabol* 92:3044–3051
144. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Born J, Schultes B (2008) A single night of sleep deprivation increases ghrelin levels and feelings of hunger in normal-weight healthy men. *J Sleep Res* 17:331–334
145. Schmid SM, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Schultes B (2009) Mild sleep restriction acutely reduces plasma glucagon levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metabol* 94:5169–5173
146. Schmid SM et al (2009) Short-term sleep loss decreases physical activity under free-living conditions but does not increase food intake under time-deprived laboratory conditions in healthy men. *Am J Clin Nutr* 90:1476–1482
147. Schmid SM et al (2011) Disturbed glucoregulatory response to food intake after moderate sleep restriction. *Sleep* 34:371–377
148. Schoeller DA, Cella LK, Sinha MK, Caro JF (1997) Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *J Clin Invest* 100:1882–1887
149. Schuessler P et al (2005) Nocturnal ghrelin levels—relationship to sleep EEG, the levels of growth hormone, ACTH and cortisol—and gender differences. *J Sleep Res* 14:329–336
150. Seegers V et al (2011) Short sleep duration and body mass index: a prospective longitudinal study in preadolescence. *Am J Epidemiol* 173:621–629
151. Simon C, Brandenberger G, Follenius M (1987) Ultradian oscillations of plasma glucose, insulin, and C-peptide in man during continuous enteral nutrition. *J Clin Endocrinol Metabol* 64:669–674
152. Simon C, Brandenberger G, Saini J, Ehrhart J, Follenius M (1994) Slow oscillations of plasma glucose and insulin secretion rate are amplified during sleep in humans under continuous enteral nutrition. *Sleep* 17:333–338
153. Simon C, Gronfier C, Schlienger JL, Brandenberger G (1998) Circadian and ultradian variations of leptin in normal man under continuous enteral nutrition: relationship to sleep and body temperature. *J Clin Endocrinol Metabol* 83:1893–1899
154. Simpson NS, Banks S, Dinges DF (2010) Sleep restriction is associated with increased morning plasma leptin concentrations, especially in women. *Biol Res Nurs* 12:47–53
155. Sinton CM, Fitch TE, Gershenfeld HK (1999) The effects of leptin on REM sleep and slow wave delta in rats are reversed by food deprivation. *J Sleep Res* 8:197–203
156. Smurra M et al (2001) CPAP treatment does not affect glucose-insulin metabolism in sleep apneic patients. *Sleep Med* 2:207–213
157. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM (1995) Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 96:1897
158. Sorensen TI (2009) Conference on “Multidisciplinary approaches to nutritional problems”. Symposium on “Diabetes and health”. Challenges in the study of causation of obesity. *Proc Nutr Soc* 68:43–54
159. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E (1999) Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 354:1435–1439
160. Spiegel K et al (2000) Adaptation of the 24-h growth hormone profile to a state of sleep debt. *Am J Physiol* 279:R874–R883
161. Spiegel K et al (2004) Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metabol* 89:5762–5771
162. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E (2004) Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 141:846–850
163. Spiegel K et al (2005) The 24-hour profile of plasma PYY levels in normal adults: relationships with sleep, meal intake and ghrelin levels. In: The Endocrine Society’s 87th Annual Meeting Abstract number OR8-3, San Diego, CA, USA, June 2005, pp. 82–83
164. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E (2005) Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 99:2008–2019
165. Spiegel K, Tasali E, Leproult R, Van Cauter E (2009) Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev* 5:253–261
166. Spiegel K, Tasali E, Leproult R, Scherberg N, Van Cauter E (2011) Twenty-four-hour profiles of acylated and total ghrelin: relationship with glucose levels and impact of time of day and sleep. *J Clin Endocrinol Metabol* 96:486–493
167. Stamatakis KA, Punjabi NM (2010) Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest* 137:95–101
168. Steiger A (2003) Sleep and endocrinology. *J Intern Med* 254:13–22
169. Steiropoulos P et al (2009) Markers of glycemic control and insulin resistance in non-diabetic patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: does adherence to CPAP treatment improve glycemic control? *Sleep Med* 10:887–891
170. St-Onge MP et al (2011) Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals. *Am J Clin Nutr* 94:410–416
171. Stoohs RA, Facchini FS, Philip P, Valencia-Flores M, Guilleminault C (1993) Selected cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea: effect of nasal continuous positive airway pressure (n-CPAP). *Sleep* 16:S141–S142
172. Szentirmai E, Hajdu I, Obal F Jr, Krueger JM (2006) Ghrelin-induced sleep responses in ad libitum fed and food-restricted rats. *Brain Res* 1088:131–140
173. Szentirmai E, Kapas L, Krueger JM (2007) Ghrelin microinjection into forebrain sites induces wakefulness and feeding in rats. *Am J Physiol* 292:R575–R585
174. Taheri S, Lin L, Austin D, Mignot E (2004) Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med* 1:e62
175. Tasali E, Ip MS (2008) Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc* 5:207–217
176. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E (2008) Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:1044–1049
177. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E (2008) Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest* 133:496–506
178. Tasali E, Leproult R, Spiegel K (2009) Reduced sleep duration or quality: relationships with insulin resistance and type 2 diabetes. *Prog Cardiovasc Dis* 51:381–391
179. Tasali E, Broussard J, Day A, Kilkus J, Van Cauter E (2009) Sleep curtailment in healthy young adults is associated with increased ad lib food intake. In: 23rd Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, Vol. Sleep 32 Suppl. S Abstract 394 A131–A131, Seattle, WA, USA
180. Tasali E, Chapotot F, Leproult R, Whitmore H, Ehrmann DA (2011) Treatment of obstructive sleep apnea improves cardiometabolic function in young obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 96:365



181. Teramoto S et al (2008) Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 31:223
182. Theorell-Haglow J, Berne C, Janson C, Sahlin C, Lindberg E (2010) Associations between short sleep duration and central obesity in women. *Sleep* 33:593–598
183. Thomas M et al (2000) Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. *J Sleep Res* 9:335–352
184. Tomfohr LM, Edwards KM, Dimsdale JE (2011) Is obstructive sleep apnea associated with cortisol levels? A systematic review of the research evidence. *Sleep Med Rev*. doi:10.1016/j.smrv.2011.05.003
185. Trenell MI et al (2007) Influence of constant positive airway pressure therapy on lipid storage, muscle metabolism and insulin action in obese patients with severe obstructive sleep apnoea syndrome. *Diabetes Obes Metab* 9:679–687
186. Van Cauter E (2005) Endocrine physiology. In: Kryger M, Roth T, Dement WC (eds) *Principles and practice of sleep medicine*, 4th edn. Elsevier-Saunders, Philadelphia
187. Van Cauter E et al (1991) Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest* 88:934–942
188. Van Cauter E et al (1992) A quantitative estimation of growth hormone secretion in normal man: reproducibility and relation to sleep and time of day. *J Clin Endocrinol Metab* 74:1441–1450
189. Van Cauter E, Polonsky KS, Scheen AJ (1997) Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr Rev* 18:716–738
190. van den Berg JF et al (2008) Actigraphic sleep duration and fragmentation are related to obesity in the elderly: the Rotterdam Study. *Int J Obes* 32:1083–1090
191. van der Lely AJ (2009) Ghrelin and new metabolic frontiers. *Horm Res* 71(Suppl 1):129–133
192. van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML, Ghigo E (2004) Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 25:426–457
193. van Dijk G (2001) The role of leptin in the regulation of energy balance and adiposity. *J Neuroendocrinol* 13:913–921
194. van Leeuwen WM et al (2010) Prolonged sleep restriction affects glucose metabolism in healthy young men. *Int J Endocrinol* 2010:108641
195. VanHelder T, Symons JD, Radomski MW (1993) Effects of sleep deprivation and exercise on glucose tolerance. *Aviat Space Environ Med* 64:487–492
196. Vgontzas AN, Bixler EO (2008) Short sleep and obesity: are poor sleep, chronic stress, and unhealthy behaviors the link? *Sleep* 31:1203
197. Vgontzas A et al (2007) Hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity in obese men with and without sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4199
198. Vgontzas AN et al (2008) Short sleep duration and obesity: the role of emotional stress and sleep disturbances. *Int J Obes* 32:801–809
199. Vgontzas A, Zoumakis E, Bixler E, Lin H (2008) Selective effects of CPAP on sleep apnoea associated manifestations. *Eur J Clin Invest* 38:585–595
200. Vondra K et al (1981) Effects of sleep deprivation on the activity of selected metabolic enzymes in skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 47:41–46
201. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR (2004) Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 27:1487
202. Watanabe M, Kikuchi H, Tanaka K, Takahashi M (2010) Association of short sleep duration with weight gain and obesity at 1-year follow-up: a large-scale prospective study. *Sleep* 33:161–167
203. Weaver TE et al (1997) An instrument to measure functional status outcomes for disorders of excessive sleepiness. *Sleep* 20:835–843
204. Wehrens SM, Hampton SM, Finn RE, Skene DJ (2010) Effect of total sleep deprivation on postprandial metabolic and insulin responses in shift workers and non-shift workers. *J Endocrinol* 206:205–215
205. Wei CY et al (2009) Effects of continuous positive airway pressure upon 24 h changes of blood glucose level in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and type 2 diabetes. *Zonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zi* 89:2686–2689
206. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR (2007) Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax* 62:969
207. White DP, Weil JV, Zwillich CW (1985) Metabolic rate and breathing during sleep. *J Appl Physiol* 59:384–391
208. Willett WC et al (1995) Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the ‘normal’ weight range. *JAMA* 273:461–465
209. Williams CJ, Hu FB, Patel SR, Mantzoros CS (2007) Sleep duration and snoring in relation to biomarkers of cardiovascular disease risk among women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30:1233–1240
210. Wilson DF (2011) Measuring in vivo metabolite levels in brain. *Sleep* 34:837, author reply 841–833
211. Wong-Riley M (2011) What is the meaning of the ATP surge during sleep? *Sleep* 34:833–834, author reply 841–833
212. Wu MF, John J, Maidment N, Lam HA, Siegel JM (2002) Hypocretin release in normal and narcoleptic dogs after food and sleep deprivation, eating, and movement. *Am J Physiol* 283: R1079–R1086
213. Xiang AH et al (2006) Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes* 55:517–522
214. Yki-Järvinen H (2004) Thiazolidinediones. *N Eng J Med* 351:1106–1118
215. Young T, Peppard PE, Taheri S (2005) Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 99:1592–1599
216. Zeitzer JM, Buckmaster CL, Lyons DM, Mignot E (2007) Increasing length of wakefulness and modulation of hypocretin-1 in the wake-consolidated squirrel monkey. *Am J Physiol* 293: R1736–R1742
217. Zielinski MR, Kline CE, Kripke DF, Bogan RK, Youngstedt SD (2008) No effect of 8-week time in bed restriction on glucose tolerance in older long sleepers. *J Sleep Res* 17:412–419

# **DOCUMENTS ANNEXES**

## Annexe 1 : Détection des insomniaques, questionnaire ISI

**Instructions** : Pour chacune des questions, veuillez encrer le chiffre correspondant à votre réponse.

**1. Veuillez estimer la SÉVÉRITÉ actuelle (dernier mois) de vos difficultés de sommeil.**

a. Difficultés à s'endormir:

Aucune	Légère	Moyenne	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

b. Réveils nocturnes fréquents et/ou prolongés:

Aucune	Légère	Moyenne	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

c. Problèmes de réveils trop tôt le matin:

Aucune	Légère	Moyenne	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

**2. Jusqu'à quel point êtes-vous SATISFAIT(E)/INSATISFAIT(E) de votre sommeil actuel?**

Très satisfait	Satisfait	Plutôt neutre	Insatisfait	Très insatisfait
0	1	2	3	4

**3. Jusqu'à quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil PERTURBENT votre fonctionnement quotidien (p. ex., fatigue, concentration, mémoire, humeur)?**

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

**4. À quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil sont REMARQUÉES par les autres en termes de détérioration de la qualité de votre vie?**

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

**5. Jusqu'à quel point êtes-vous INQUIET(ÈTE)/préoccupé(e) à propos de vos difficultés de sommeil?**

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4



## **Annexe 2 : Qualité du sommeil, questionnaire PSQI**

Instructions :

*Les questions suivantes ont trait à vos habitudes de sommeil pendant le dernier mois seulement. Vos réponses doivent indiquer ce qui correspond aux expériences que vous avez eues pendant la majorité des jours et des nuits au cours du dernier mois. Répondez s'il vous plaît à toutes les questions.*

**1. Pendant le mois dernier, à quelle heure êtes-vous habituellement allé vous coucher le soir ?**

Heure habituelle du coucher le week-end : \_\_\_\_\_

Heure habituelle du coucher la semaine: \_\_\_\_\_

**2. Pendant le mois dernier, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps (en minutes) pour vous endormir chaque soir ?**

Nombre de minutes : \_\_\_\_\_

**3. Pendant le mois dernier, à quelle heure vous êtes-vous habituellement levé le matin ?**

Heure habituelle du lever le week-end : \_\_\_\_\_

Heure habituelle du lever la semaine: \_\_\_\_\_

**4. Pendant le mois dernier, combien d'heures de sommeil effectif avez-vous eues chaque nuit ? (Ce nombre peut être différent du nombre d'heures que vous avez passé au lit)**

Heures de sommeil par nuit le week-end : \_\_\_\_\_

Heures de sommeil par nuit la semaine: \_\_\_\_\_

*Pour chacune des questions suivantes, indiquez la meilleure réponse. Répondez s'il vous plaît à toutes les questions.*

**5. Pendant le mois dernier avec quelle fréquence avez-vous eu des troubles du sommeil parce que vous...**

a. n'avez pu vous endormir en moins de 30 minutes

☐ Pas au cours du dernier mois

☐ Moins d'une fois par semaine

☐ Une ou deux fois par semaine

☐ Trois ou quatre fois par semaine

b. vous êtes réveillé au milieu de la nuit ou précocement le matin

☐ Pas au cours du dernier mois

☐ Moins d'une fois par semaine

- ☐ Une ou deux fois par semaine
- ☐ Trois ou quatre fois par semaine
- c. avez dû vous lever pour aller aux toilettes
  - ☐ Pas au cours du dernier mois
  - ☐ Moins d'une fois par semaine
  - ☐ Une ou deux fois par semaine
  - ☐ Trois ou quatre fois par semaine
- d. n'avez pu respirer correctement
  - ☐ Pas au cours du dernier mois
  - ☐ Moins d'une fois par semaine
  - ☐ Une ou deux fois par semaine
  - ☐ Trois ou quatre fois par semaine
- e. avez toussé ou ronflé bruyamment
  - ☐ Pas au cours du dernier mois
  - ☐ Moins d'une fois par semaine
  - ☐ Une ou deux fois par semaine
  - ☐ Trois ou quatre fois par semaine
- f. eu trop froid
  - ☐ Pas au cours du dernier mois
  - ☐ Moins d'une fois par semaine
  - ☐ Une ou deux fois par semaine
  - ☐ Trois ou quatre fois par semaine
- g. eu trop chaud
  - ☐ Pas au cours du dernier mois
  - ☐ Moins d'une fois par semaine
  - ☐ Une ou deux fois par semaine
  - ☐ Trois ou quatre fois par semaine
- h. eu de mauvais rêves
  - ☐ Pas au cours du dernier mois
  - ☐ Moins d'une fois par semaine
  - ☐ Une ou deux fois par semaine
  - ☐ Trois ou quatre fois par semaine
- i. eu des douleurs

- ☐ Pas au cours du dernier mois
- ☐ Moins d'une fois par semaine
- ☐ Une ou deux fois par semaine
- ☐ Trois ou quatre fois par semaine

j. pour d'autre(s) raison(s). Donnez une description s'il vous plait :

---

Combien de fois pendant le mois dernier avez-vous eu des difficultés à dormir à cause de cela ?

- ☐ Pas au cours du dernier mois
- ☐ Moins d'une fois par semaine
- ☐ Une ou deux fois par semaine
- ☐ Trois ou quatre fois par semaine

**6. Pendant le mois dernier, comment évalueriez-vous globalement la qualité de votre sommeil ?**

- ☐ Très bonne
- ☐ Assez bonne
- ☐ Assez mauvaise
- ☐ Très mauvaise

**7. Pendant le mois dernier, combien de fois avez-vous pris des médicaments (prescrits par votre médecin ou achetés sans ordonnance) pour faciliter votre sommeil ?**

- ☐ Pas au cours du dernier mois
- ☐ Moins d'une fois par semaine
- ☐ Une ou deux fois par semaine
- ☐ Trois ou quatre fois par semaine

**8. Au cours du dernier mois, combien de fois avez-vous eu des difficultés à demeurer éveillé en classe, quand vous preniez vos repas ou étiez occupé dans une activité sociale ?**

- ☐ Pas au cours du dernier mois
- ☐ Moins d'une fois par semaine
- ☐ Une ou deux fois par semaine
- ☐ Trois ou quatre fois par semaine

**9. Au cours du dernier mois, à quel degré cela a-t-il représenté un problème pour vous d'avoir assez d'enthousiasme pour faire ce que vous aviez à faire ?**

- ☐ Pas du tout un problème
- ☐ Seulement un tout petit problème
- ☐ Un certain problème

☐ Un très gros problème

**10. Avez-vous un conjoint ou un camarade de chambre ?**

☐ Ni l'un, ni l'autre

☐ Un conjoint /un camarade de chambre dans une chambre différents

☐ Un conjoint dans la même chambre mais pas dans le même lit

☐ Un conjoint dans le même lit

**11. Si vous avez un camarade de chambre ou un conjoint, demandez lui combien de fois le mois dernier vous avez présenté :**

a. un ronflement fort

☐ Pas au cours du dernier mois

☐ Moins d'une fois par semaine

☐ Une ou deux fois par semaine

☐ Trois ou quatre fois par semaine

b. de longues pauses respiratoires pendant votre sommeil

☐ Pas au cours du dernier mois

☐ Moins d'une fois par semaine

☐ Une ou deux fois par semaine

☐ Trois ou quatre fois par semaine

c. des saccades ou des secousses des jambes pendant que vous dormiez

☐ Pas au cours du dernier mois

☐ Moins d'une fois par semaine

☐ Une ou deux fois par semaine

☐ Trois ou quatre fois par semaine

d. des épisodes de désorientation ou de confusion pendant le sommeil

☐ Pas au cours du dernier mois

☐ Moins d'une fois par semaine

☐ Une ou deux fois par semaine

☐ Trois ou quatre fois par semaine

e. d'autres motifs d'agitation pendant le sommeil

☐ Pas au cours du dernier mois

☐ Moins d'une fois par semaine

☐ Une ou deux fois par semaine

☐ Trois ou quatre fois par semaine

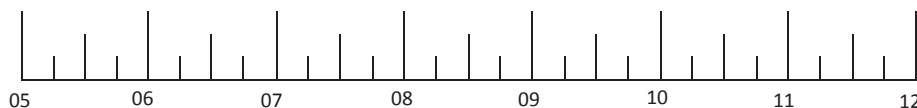
### Annexe 3 : Détection des syndromes anxieux, questionnaire Spielberg

**Instructions** : Un certain nombre de phrases que l'on utilise pour se décrire sont données ci-dessous. Lisez chaque phrase, puis cochez, parmi les 4 cases à droite, celle qui correspond le mieux à ce que vous ressentez **GENERALEMENT**. Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces propositions et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments **HABITUELS**

	Non	Plutôt non	Plutôt oui	Oui
1. Je me sens de bonne humeur, aimable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Je me sens nerveux (nerveuse) et agité(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Je me sens content(e) de moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Je voudrais être aussi heureux que les autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. J'ai un sentiment d'échec	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Je me sens reposé(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. J'ai tout mon sang-froid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. J'ai l'impression que les difficultés s'accumulent à un tel point que je ne peux plus les surmonter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Je m'inquiète à propos de choses sans importance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Je me sens heureux (heureuse)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. j'ai des pensées qui me perturbent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Je manque de confiance en moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Je me sens sans inquiétude, en sécurité, en sûreté	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Je prends facilement des décisions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Je me sens incompetent(e), pas à la hauteur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Je suis satisfait(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Des idées sans importance trottant dans ma tête me dérangent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Je prends les déceptions tellement à cœur que je les oublie difficilement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Je suis une personne posée, solide, stable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Je deviens tendu(e) et agité(e) quand je réfléchis à mes soucis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

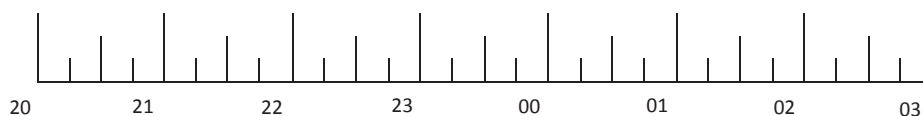
## Annexe 4 : Typologie circadienne, questionnaire de Horne et Otsberg

1. Si vous viviez à votre rythme (celui qui vous plaît le plus) à quelle heure vous lèveriez-vous étant entièrement libre d'organiser votre journée ?



Commentaire :

2. Si vous viviez à votre rythme (celui qui vous plaît le plus) à quelle heure vous mettriez-vous au lit étant entièrement libre d'organiser votre journée ?



Commentaire :

3. Si vous deviez vous lever à une heure précise, le réveil vous est-il indispensable ?

- ☐ Pas du tout
- ☐ Peu
- ☐ Assez
- ☐ Beaucoup

Commentaire :

4. Dans des conditions adéquates (environnement favorable, sans contraintes particulières, etc.) comment éprouvez-vous le lever du matin ?

- ☐ Pas facile du tout
- ☐ Pas très facile
- ☐ Assez facile
- ☐ Très facile

Commentaire :

5. Comment vous sentez-vous durant la demi-heure qui suit votre réveil du matin ?

- ☐ Pas du tout éveillé
- ☐ Peu éveillé
- ☐ Relativement éveillé



☐ Très éveillé

Commentaire :

**6. Quel est votre appétit durant la demi-heure qui suit votre réveil du matin ?**

☐ Pas bon du tout

☐ Pas bon

☐ Assez bon

☐ Très bon

Commentaire :

**7. Comment vous sentez-vous durant la demi-heure qui suit votre réveil ?**

☐ Très fatigué

☐ Relativement fatigué

☐ Relativement en forme

☐ Très en forme

Commentaire :

**8. Quand vous n'avez pas d'obligations le lendemain, à quelle heure vous couchez-vous par rapport à votre heure habituelle de coucher ?**

☐ Rarement ou jamais plus tard

☐ Moins d'1 heure plus tard

☐ 1 à 2 heures plus tard

☐ Plus de 2 heures plus tard

Commentaire :

**9. Vous avez décidé de faire du sport. Un ami vous suggère de faire des séances d'une heure et ceci deux fois par semaine. Le meilleur moment pour lui est de 7 à 8 heures du matin. Ne considérant que le rythme qui vous convient le mieux, dans quelle forme penseriez-vous être ?**

☐ Bonne forme

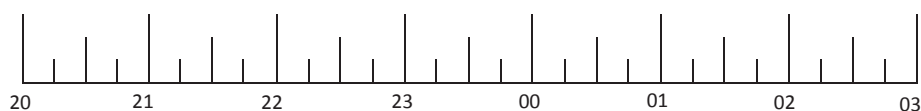
☐ Forme raisonnable

☐ Vous trouvez cela difficile

☐ Vous trouvez cela très difficile

Commentaire :

**10. A quel moment de la soirée vous sentez-vous fatigué au point de vous endormir ?**



Commentaire :

**11. Vous souhaitez être au meilleur de votre forme pour un examen qui vous demande un effort intellectuel considérable durant deux heures. Vous êtes entièrement libre de le passer quand vous le souhaitez, quelle est l'heure que vous choisirez ?**

- ☐ De 8 à 10 heures
- ☐ De 11 à 13 heures
- ☐ De 15 à 17 heures
- ☐ De 19 à 21 heures

Commentaire :

**12. Si vous alliez au lit à 23 heure, à quel niveau de fatigue en êtes-vous ?**

- ☐ Pas du tout fatigué
- ☐ Un peu fatigué
- ☐ Relativement fatigué
- ☐ Très fatigué

Commentaire :

**13. Pour une raison quelconque, vous vous couchiez quelques heures plus tard que d'habitude, mais vous n'êtes pas obligé de vous lever à une heure précise le lendemain. Laquelle des propositions suivantes choisirez-vous ?**

- ☐ Vous vous réveillez comme d'habitude et vous ne vous rendormez plus
- ☐ Vous vous levez comme d'habitude mais vous vous recouchez par la suite
- ☐ Vous vous réveillez comme d'habitude mais vous vous rendormez
- ☐ Vous vous réveillez plus tard que d'habitude

Commentaire :

**14. Pour une raison quelconque, vous êtes obligé d'être réveillé entre 4 et 6 heures du matin. Vous n'avez pas d'obligation le lendemain. Laquelle des propositions suivantes vous convient le mieux ?**

- ☐ Vous n'irez au lit qu'une fois votre activité terminée
- ☐ Vous faites une sieste avant et vous couchez après votre activité
- ☐ Vous vous couchez avant et faite une sieste après votre activité
- ☐ Vous dormez ce qu'il vous faut avant d'effectuer votre activité et ne vous recoucherez pas après

Commentaire :

**15. Vous devez faire deux heures de travail physique intense, mais vous êtes entièrement libre d'organiser votre journée. Laquelle des périodes suivantes choisiriez-vous ?**

- ☐ De 8 à 10 heures
- ☐ De 11 à 13 heures
- ☐ De 15 à 17 heures
- ☐ De 19 à 21 heures

Commentaire :

**16. Vous avez décidé de faire du sport. Un ami vous suggère de faire des séances d'une heure et ceci deux fois par semaine. Le meilleur moment pour lui est de 22 à 23 heures. Ne considérant que le rythme qui vous convient le mieux, dans quelle forme penseriez-vous être ?**

- ☐ Bonne forme
- ☐ Forme raisonnable
- ☐ Vous trouvez cela difficile
- ☐ Vous trouvez cela très difficile

Commentaire :

17. Supposez que vous pouvez choisir les horaires de votre temps scolaire. Admettons que vous travaillez 5 heures par jour et que l'école vous intéresse. Quelle séquence de 5 heures consécutives choisirez-vous ?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	0	

Commentaire :

18. A quelle heure de la journée vous sentez-vous dans votre meilleure forme ?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	0	

Commentaire :

19. On dit parfois que quelqu'un est un « sujet du matin » ou un « sujet du soir ». Vous considérez-vous comme celui du matin ou du soir ?

- ☐ Tout à fait un sujet du matin
- ☐ Plutôt un sujet du soir
- ☐ Plutôt un sujet du matin
- ☐ Tout à fait un sujet du soir

Commentaire :

# **REFERENCES**

# **BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Everson, C.A. Functional consequences of sustained sleep deprivation in the rat. *Behav Brain Res* **69**, 43-54 (1995).
2. Everson, C.A., Bergmann, B.M. & Rechtschaffen, A. Sleep deprivation in the rat: III. Total sleep deprivation. *Sleep* **12**, 13-21 (1989).
3. National, S.F. Sleep in America Poll. <http://www.scribd.com/doc/177405450/2008-Sleep-in-America-POLL-National-Sleep-Foundation> (2008).
4. ISV. Résultats de l'enquête "Le sommeil de l'adolescent". <http://www.institut-sommeil-vigilance.org/espace-presse> (2005).
5. INSV. Enquête "sommeil et rythme de vie". <http://quoi.info/wp-content/uploads/2012/03/Presse-JNS-2009.pdf> (2009).
6. Flegal, K.M., Carroll, M.D., Kit, B.K. & Ogden, C.L. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA* **307**, 491-497 (2012).
7. OMS. Obésité et surpoids. Aide mémoire n°311. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/#> (2013).
8. OMS. Diabète. Aide mémoire n°312. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/#> (2013).
9. Knutson, K.L. & Van Cauter, E. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Ann N Y Acad Sci* **1129**, 287-304 (2008).
10. Lucassen, E.A., Rother, K.I. & Cizza, G. Interacting epidemics? Sleep curtailment, insulin resistance, and obesity. *Ann N Y Acad Sci* **1264**, 110-134 (2012).
11. McNeil, J., Doucet, E. & Chaput, J.P. Inadequate sleep as a contributor to obesity and type 2 diabetes. *Can J Diabetes* **37**, 103-108 (2013).
12. Spiegel, K., Tasali, E., Leproult, R. & Van Cauter, E. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nature reviews* **5**, 253-261 (2009).
13. AASM. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. (2007).
14. Santamaria, J. & Chiappa, K.H. The EEG of drowsiness in normal adults. *J Clin Neurophysiol* **4**, 327-382 (1987).
15. Borbely, A.A. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* **1**, 195-204 (1982).
16. Dijk, D.J. & Czeisler, C.A. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci* **15**, 3526-3538 (1995).
17. Borbely, A.A., Baumann, F., Brandeis, D., Strauch, I. & Lehmann, D. Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **51**, 483-495 (1981).
18. Lancel, M., van Riezen, H. & Glatt, A. Effects of circadian phase and duration of sleep deprivation on sleep and EEG power spectra in the cat. *Brain Res* **548**, 206-214 (1991).
19. Feinberg, I., et al. Homeostatic changes during post-nap sleep maintain baseline levels of delta EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **61**, 134-137 (1985).
20. Finelli, L.A., Baumann, H., Borbely, A.A. & Achermann, P. Dual electroencephalogram markers of human sleep homeostasis: correlation between theta activity in waking and slow-wave activity in sleep. *Neuroscience* **101**, 523-529 (2000).
21. Mistlberger, R.E., Bergmann, B.M., Waldenar, W. & Rechtschaffen, A. Recovery sleep following sleep deprivation in intact and suprachiasmatic nuclei-lesioned rats. *Sleep* **6**, 217-233 (1983).
22. Zucker, I., Boshes, M. & Dark, J. Suprachiasmatic nuclei influence circannual and circadian rhythms of ground squirrels. *Am J Physiol* **244**, R472-480 (1983).
23. Czeisler, C.A. The effect of light on the human circadian pacemaker. *Ciba Found Symp* **183**, 254-290; discussion 290-302 (1995).
24. Dijk, D.J. & Lockley, S.W. Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity. *J Appl Physiol* (1985) **92**, 852-862 (2002).
25. Edgar, D.M., Dement, W.C. & Fuller, C.A. Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *J Neurosci* **13**, 1065-1079 (1993).



26. Dijk, D.J., Duffy, J.F., Riel, E., Shanahan, T.L. & Czeisler, C.A. Ageing and the circadian and homeostatic regulation of human sleep during forced desynchrony of rest, melatonin and temperature rhythms. *J Physiol* **516** ( Pt 2), 611-627 (1999).
27. Wurts, S.W. & Edgar, D.M. Circadian and homeostatic control of rapid eye movement (REM) sleep: promotion of REM tendency by the suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci* **20**, 4300-4310 (2000).
28. Aston-Jones, G. & Bloom, F.E. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci* **1**, 876-886 (1981).
29. McGinty, D.J. & Harper, R.M. Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cats. *Brain Res* **101**, 569-575 (1976).
30. Jouvet, M. Biogenic amines and the states of sleep. *Science* **163**, 32-41 (1969).
31. Jouvet, M. Sleep and serotonin: an unfinished story. *Neuropsychopharmacology* **21**, 24S-27S (1999).
32. Sakai, k. Executive mechanisms of sleep. *Raven Press, NY*, 111-137 (1985).
33. Panula, P., Yang, H.Y. & Costa, E. Histamine-containing neurons in the rat hypothalamus. *Proc Natl Acad Sci U S A* **81**, 2572-2576 (1984).
34. Takahashi, K., Lin, J.S. & Sakai, K. Neuronal activity of histaminergic tuberomammillary neurons during wake-sleep states in the mouse. *J Neurosci* **26**, 10292-10298 (2006).
35. Valjakka, A., *et al.* Histaminergic modulation of neocortical spindling and slow-wave activity in freely behaving rats. *J Neural Transm* **103**, 1265-1280 (1996).
36. Lin, L., *et al.* The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* **98**, 365-376 (1999).
37. Peyron, C., *et al.* A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* **6**, 991-997 (2000).
38. Mileykovskiy, B.Y., Kiyashchenko, L.I. & Siegel, J.M. Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons. *Neuron* **46**, 787-798 (2005).
39. Berntson, G.G., Shafi, R. & Sarter, M. Specific contributions of the basal forebrain corticopetal cholinergic system to electroencephalographic activity and sleep/waking behaviour. *Eur J Neurosci* **16**, 2453-2461 (2002).
40. Riekkinen, P., Jr., Riekkinen, M., Fisher, A., Ekonsalo, T. & Sirvio, J. Effects of muscarinic receptor agonists and anticholinesterase drugs on high voltage spindles and slow waves. *Eur J Pharmacol* **240**, 1-7 (1993).
41. Lee, M.G., Hassani, O.K., Alonso, A. & Jones, B.E. Cholinergic basal forebrain neurons burst with theta during waking and paradoxical sleep. *J Neurosci* **25**, 4365-4369 (2005).
42. Sakai, K. Executive mechanisms of paradoxical sleep. *Arch Ital Biol* **126**, 239-257 (1988).
43. Basheer, R., Strecker, R.E., Thakkar, M.M. & McCarley, R.W. Adenosine and sleep-wake regulation. *Prog Neurobiol* **73**, 379-396 (2004).
44. Porkka-Heiskanen, T., *et al.* Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science* **276**, 1265-1268 (1997).
45. Portas, C.M., Thakkar, M., Rainnie, D.G., Greene, R.W. & McCarley, R.W. Role of adenosine in behavioral state modulation: a microdialysis study in the freely moving cat. *Neuroscience* **79**, 225-235 (1997).
46. Landolt, H.P., *et al.* Caffeine attenuates waking and sleep electroencephalographic markers of sleep homeostasis in humans. *Neuropsychopharmacology* **29**, 1933-1939 (2004).
47. Tsujino, N. & Sakurai, T. Orexin/hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system. *Pharmacol Rev* **61**, 162-176 (2009).
48. Steriade, M., Gloor, P., Llinas, R.R., Lopes de Silva, F.H. & Mesulam, M.M. Report of IFCN Committee on Basic Mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **76**, 481-508 (1990).
49. Stermann, M.B. Physiological origins and functional correlates of EEG rhythmic activities: implications for self-regulation. *Biofeedback Self Regul* **21**, 3-33 (1996).
50. Peplow, M. Structure: the anatomy of sleep. *Nature* **497**, S2-3 (2013).
51. Kripke, D.F., Simons, R.N., Garfinkel, L. & Hammond, E.C. Short and long sleep and sleeping pills. Is increased mortality associated? *Arch Gen Psychiatry* **36**, 103-116 (1979).

52. Carskadon, M.A. & Acebo, C. Regulation of sleepiness in adolescents: update, insights, and speculation. *Sleep* **25**, 606-614 (2002).
53. National, S.F. Teens and Sleep. "Sleep in America" poll. [http://www.sleepfoundation.org/sites/default/files/2006\\_summary\\_of\\_findings.pdf](http://www.sleepfoundation.org/sites/default/files/2006_summary_of_findings.pdf) (2006).
54. Leger, D., *et al.* Short sleep in young adults: Insomnia or sleep debt? Prevalence and clinical description of short sleep in a representative sample of 1004 young adults from France. *Sleep Med* **12**, 454-462 (2011).
55. National, S.F. Communications Technology in the bedroom. Sleep in America Poll. [http://www.sleepfoundation.org/sites/default/files/sleepinamericapoll/SIAP\\_2011\\_Summary\\_of\\_Findings.pdf](http://www.sleepfoundation.org/sites/default/files/sleepinamericapoll/SIAP_2011_Summary_of_Findings.pdf) (2011).
56. Santhi, N., *et al.* The spectral composition of evening light and individual differences in the suppression of melatonin and delay of sleep in humans. *J Pineal Res* **53**, 47-59 (2012).
57. Young, T., Peppard, P.E. & Taheri, S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985) **99**, 1592-1599 (2005).
58. Grayson, B.E., Seeley, R.J. & Sandoval, D.A. Wired on sugar: the role of the CNS in the regulation of glucose homeostasis. *Nat Rev Neurosci* **14**, 24-37 (2013).
59. Creutzfeldt, W. & Ebert, R. New developments in the incretin concept. *Diabetologia* **28**, 565-573 (1985).
60. Seeman, T.E. & Robbins, R.J. Aging and hypothalamic-pituitary-adrenal response to challenge in humans. *Endocr Rev* **15**, 233-260 (1994).
61. Balbo, M., Leproult, R. & Van Cauter, E. Impact of sleep and its disturbances on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity. *Int J Endocrinol* **2010**, 759234 (2010).
62. Chrousos, G.P. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* **5**, 374-381 (2009).
63. Dinneen, S., Alzaid, A., Miles, J. & Rizza, R. Metabolic effects of the nocturnal rise in cortisol on carbohydrate metabolism in normal humans. *J Clin Invest* **92**, 2283-2290 (1993).
64. Pervanidou, P. & Chrousos, G.P. Metabolic consequences of stress during childhood and adolescence. *Metabolism* **61**, 611-619 (2012).
65. Kato, Y., Murakami, Y., Sohmiya, M. & Nishiki, M. Regulation of human growth hormone secretion and its disorders. *Intern Med* **41**, 7-13 (2002).
66. Corssmit, E.P., Romijn, J.A. & Sauerwein, H.P. Review article: Regulation of glucose production with special attention to nonclassical regulatory mechanisms: a review. *Metabolism* **50**, 742-755 (2001).
67. Moller, N., *et al.* Effects of a growth hormone pulse on total and forearm substrate fluxes in humans. *Am J Physiol* **258**, E86-91 (1990).
68. Nonogaki, K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia* **43**, 533-549 (2000).
69. Edwards, A.V. & Jones, C.T. The effect of splanchnic nerve section on the sensitivity of the adrenal cortex to adrenocorticotrophin in the calf. *J Physiol* **390**, 23-31 (1987).
70. Ishida, A., *et al.* Light activates the adrenal gland: timing of gene expression and glucocorticoid release. *Cell Metab* **2**, 297-307 (2005).
71. Cegla, J., Tan, T.M. & Bloom, S.R. Gut-brain cross-talk in appetite regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **13**, 588-593 (2010).
72. Simpson, K.A., Martin, N.M. & Bloom, S.R. Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications. *Arq Bras Endocrinol Metabol* **53**, 120-128 (2009).
73. Varndell, I.M., *et al.* Localization of glucagon-like peptide (GLP) immunoreactants in human gut and pancreas using light and electron microscopic immunocytochemistry. *J Histochem Cytochem* **33**, 1080-1086 (1985).
74. Herrmann, C., *et al.* Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients. *Digestion* **56**, 117-126 (1995).
75. Kreymann, B., Williams, G., Ghatei, M.A. & Bloom, S.R. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet* **2**, 1300-1304 (1987).
76. Holst, J.J. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* **87**, 1409-1439 (2007).

77. Yamato, E., *et al.* Tissue-specific and glucose-dependent expression of receptor genes for glucagon and glucagon-like peptide-1 (GLP-1). *Horm Metab Res* **29**, 56-59 (1997).
78. Thorens, B. Expression cloning of the pancreatic beta cell receptor for the gluco-incretin hormone glucagon-like peptide 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* **89**, 8641-8645 (1992).
79. Verdich, C., *et al.* A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* **86**, 4382-4389 (2001).
80. Adrian, T.E., *et al.* Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology* **89**, 1070-1077 (1985).
81. Onaga, T., Zabielski, R. & Kato, S. Multiple regulation of peptide YY secretion in the digestive tract. *Peptides* **23**, 279-290 (2002).
82. Batterham, R.L., *et al.* Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* **418**, 650-654 (2002).
83. Boey, D., *et al.* PYY transgenic mice are protected against diet-induced and genetic obesity. *Neuropeptides* **42**, 19-30 (2008).
84. Ekblad, E. & Sundler, F. Distribution of pancreatic polypeptide and peptide YY. *Peptides* **23**, 251-261 (2002).
85. Track, N.S., McLeod, R.S. & Mee, A.V. Human pancreatic polypeptide: studies of fasting and postprandial plasma concentrations. *Can J Physiol Pharmacol* **58**, 1484-1489 (1980).
86. Gardiner, J.V., Jayasena, C.N. & Bloom, S.R. Gut hormones: a weight off your mind. *J Neuroendocrinol* **20**, 834-841 (2008).
87. Asakawa, A., *et al.* Mouse pancreatic polypeptide modulates food intake, while not influencing anxiety in mice. *Peptides* **20**, 1445-1448 (1999).
88. Batterham, R.L., *et al.* Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* **88**, 3989-3992 (2003).
89. Berglund, M.M., Hipskind, P.A. & Gehlert, D.R. Recent developments in our understanding of the physiological role of PP-fold peptide receptor subtypes. *Exp Biol Med (Maywood)* **228**, 217-244 (2003).
90. Murphy, K.G. & Bloom, S.R. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature* **444**, 854-859 (2006).
91. Bard, J.A., Walker, M.W., Branchek, T.A. & Weinshank, R.L. Cloning and functional expression of a human Y4 subtype receptor for pancreatic polypeptide, neuropeptide Y, and peptide YY. *J Biol Chem* **270**, 26762-26765 (1995).
92. Parker, R.M. & Herzog, H. Regional distribution of Y-receptor subtype mRNAs in rat brain. *Eur J Neurosci* **11**, 1431-1448 (1999).
93. Schwartz, T.W., *et al.* Vagal, cholinergic regulation of pancreatic polypeptide secretion. *J Clin Invest* **61**, 781-789 (1978).
94. Kojima, M. & Kangawa, K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* **85**, 495-522 (2005).
95. Kojima, M., *et al.* Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* **402**, 656-660 (1999).
96. Cummings, D.E., *et al.* A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* **50**, 1714-1719 (2001).
97. Gasco, V., *et al.* Endocrine and metabolic actions of ghrelin. *Endocr Dev* **17**, 86-95 (2010).
98. Granata, R., Baragli, A., Settanni, F., Scarlatti, F. & Ghigo, E. Unraveling the role of the ghrelin gene peptides in the endocrine pancreas. *J Mol Endocrinol* **45**, 107-118 (2010).
99. Lim, C.T., Kola, B., Korbonits, M. & Grossman, A.B. Ghrelin's role as a major regulator of appetite and its other functions in neuroendocrinology. *Prog Brain Res* **182**, 189-205 (2010).
100. van der Lely, A.J. Ghrelin and new metabolic frontiers. *Horm Res* **71 Suppl 1**, 129-133 (2009).
101. Mundinger, T.O., Cummings, D.E. & Tabor, G.J., Jr. Direct stimulation of ghrelin secretion by sympathetic nerves. *Endocrinology* **147**, 2893-2901 (2006).
102. Tataranni, P.A., *et al.* Effects of glucocorticoids on energy metabolism and food intake in humans. *Am J Physiol* **271**, E317-325 (1996).
103. Djurhuus, C.B., *et al.* Effects of cortisol on lipolysis and regional interstitial glycerol levels in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **283**, E172-177 (2002).



104. Pardridge, W.M., Eisenberg, J. & Yang, J. Human blood-brain barrier insulin receptor. *J Neurochem* **44**, 1771-1778 (1985).
105. Marks, J.L., Porte, D., Jr., Stahl, W.L. & Baskin, D.G. Localization of insulin receptor mRNA in rat brain by in situ hybridization. *Endocrinology* **127**, 3234-3236 (1990).
106. Air, E.L., Benoit, S.C., Blake Smith, K.A., Clegg, D.J. & Woods, S.C. Acute third ventricular administration of insulin decreases food intake in two paradigms. *Pharmacol Biochem Behav* **72**, 423-429 (2002).
107. Porte, D., Jr. & Woods, S.C. Regulation of food intake and body weight in insulin. *Diabetologia* **20 Suppl**, 274-280 (1981).
108. Considine, R.V., *et al.* Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* **334**, 292-295 (1996).
109. Trayhurn, P., Duncan, J.S., Hoggard, N. & Rayner, D.V. Regulation of leptin production: a dominant role for the sympathetic nervous system? *Proc Nutr Soc* **57**, 413-419 (1998).
110. Schoeller, D.A., Cella, L.K., Sinha, M.K. & Caro, J.F. Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *J Clin Invest* **100**, 1882-1887 (1997).
111. Korbonits, M., *et al.* Leptin levels do not change acutely with food administration in normal or obese subjects, but are negatively correlated with pituitary-adrenal activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* **46**, 751-757 (1997).
112. Banks, W.A., Kastin, A.J., Huang, W., Jaspan, J.B. & Maness, L.M. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* **17**, 305-311 (1996).
113. Baskin, D.G., Breininger, J.F. & Schwartz, M.W. Leptin receptor mRNA identifies a subpopulation of neuropeptide Y neurons activated by fasting in rat hypothalamus. *Diabetes* **48**, 828-833 (1999).
114. Sahu, A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Front Neuroendocrinol* **24**, 225-253 (2003).
115. Schwartz, M.W., Woods, S.C., Porte, D., Jr., Seeley, R.J. & Baskin, D.G. Central nervous system control of food intake. *Nature* **404**, 661-671 (2000).
116. Chen, K., *et al.* Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin. *Nat Med* **12**, 425-432 (2006).
117. Rebuffe-Scrive, M., Lundholm, K. & Bjorntorp, P. Glucocorticoid hormone binding to human adipose tissue. *Eur J Clin Invest* **15**, 267-271 (1985).
118. Adam, T.C. & Epel, E.S. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav* **91**, 449-458 (2007).
119. Berthoud, H.R. Homeostatic and non-homeostatic pathways involved in the control of food intake and energy balance. *Obesity (Silver Spring)* **14 Suppl 5**, 197S-200S (2006).
120. Volkow, N.D., Wang, G.J., Tomasi, D. & Baler, R.D. Obesity and addiction: neurobiological overlaps. *Obes Rev* **14**, 2-18 (2013).
121. Hollmann, M., Pleger, B., Villringer, A. & Horstmann, A. Brain imaging in the context of food perception and eating. *Curr Opin Lipidol* **24**, 18-24 (2013).
122. Fuqua, J.S. & Rogol, A.D. Neuroendocrine alterations in the exercising human: implications for energy homeostasis. *Metabolism* **62**, 911-921 (2013).
123. Rising, R., *et al.* Determinants of total daily energy expenditure: variability in physical activity. *Am J Clin Nutr* **59**, 800-804 (1994).
124. Suzuki, K., Simpson, K.A., Minnion, J.S., Shillito, J.C. & Bloom, S.R. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocr J* **57**, 359-372 (2010).
125. Wauters, M., Considine, R.V. & Van Gaal, L.F. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* **143**, 293-311 (2000).
126. Blundell, J.E., *et al.* Role of resting metabolic rate and energy expenditure in hunger and appetite control: a new formulation. *Dis Model Mech* **5**, 608-613 (2012).
127. DeFronzo, R.A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* **88**, 787-835, ix (2004).
128. Kahn, S.E. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* **46**, 3-19 (2003).
129. Petrie, J.R., Pearson, E.R. & Sutherland, C. Implications of genome wide association studies for the understanding of type 2 diabetes pathophysiology. *Biochem Pharmacol* **81**, 471-477 (2011).

130. Colosia, A.D., Palencia, R. & Khan, S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review. *Diabetes Metab Syndr Obes* **6**, 327-338 (2013).
131. Pamidi, S. & Tasali, E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: is there a link? *Front Neurol* **3**, 126 (2012).
132. Herder, C. & Roden, M. Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance. *Eur J Clin Invest* **41**, 679-692 (2011).
133. Zalesin, K.C., Franklin, B.A., Miller, W.M., Peterson, E.D. & McCullough, P.A. Impact of obesity on cardiovascular disease. *Med Clin North Am* **95**, 919-937 (2011).
134. Alberti, K.G. & Zimmet, P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* **15**, 539-553 (1998).
135. Zhou, Y. & Rui, L. Leptin signaling and leptin resistance. *Front Med* **7**, 207-222 (2013).
136. Xu, H. Obesity and metabolic inflammation. *Drug Discov Today Dis Mech* **10**(2013).
137. Mullington, J.M., Simpson, N.S., Meier-Ewert, H.K. & Haack, M. Sleep loss and inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **24**, 775-784 (2010).
138. Lucassen, E.A. & Cizza, G. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, Obesity, and Chronic Stress Exposure: Sleep and the HPA Axis in Obesity. *Curr Obes Rep* **1**, 208-215 (2012).
139. Roche. ObEpi-Roche 2012 : enquête nationale sur l'obésité et le surpoids [http://www.roche.fr/home/recherche/domaines\\_therapeutiques/cardio\\_metabolisme/enquete\\_nationale\\_obepi\\_2012.html](http://www.roche.fr/home/recherche/domaines_therapeutiques/cardio_metabolisme/enquete_nationale_obepi_2012.html) (2012).
140. INPES. Le diabète, maladie chronique en pleine expansion. <http://www.inpes.sante.fr/30000/actus2011/032.asp> (2011).
141. Van Cauter, E., *et al.* Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest* **88**, 934-942 (1991).
142. Van Cauter, E., *et al.* A quantitative estimation of growth hormone secretion in normal man: reproducibility and relation to sleep and time of day. *J Clin Endocrinol Metab* **74**, 1441-1450 (1992).
143. Gronfier, C. & Brandenberger, G. Ultradian rhythms in pituitary and adrenal hormones: their relations to sleep. *Sleep Med Rev* **2**, 17-29 (1998).
144. Steiger, A. Sleep and endocrinology. *J Intern Med* **254**, 13-22 (2003).
145. Simon, C. Ultradian pulsatility of plasma glucose and insulin secretion rate: circadian and sleep modulation. *Horm Res* **49**, 185-190 (1998).
146. Simon, C., Brandenberger, G., Saini, J., Ehrhart, J. & Follenius, M. Slow oscillations of plasma glucose and insulin secretion rate are amplified during sleep in humans under continuous enteral nutrition. *Sleep* **17**, 333-338 (1994).
147. Boyle, P.J., *et al.* Diminished brain glucose metabolism is a significant determinant for falling rates of systemic glucose utilization during sleep in normal humans. *J Clin Invest* **93**, 529-535 (1994).
148. Nofzinger, E.A., *et al.* Human regional cerebral glucose metabolism during non-rapid eye movement sleep in relation to waking. *Brain* **125**, 1105-1115 (2002).
149. Plat, L., *et al.* Effects of morning cortisol elevation on insulin secretion and glucose regulation in humans. *Am J Physiol* **270**, E36-42 (1996).
150. Jurysta, F., *et al.* A study of the dynamic interactions between sleep EEG and heart rate variability in healthy young men. *Clin Neurophysiol* **114**, 2146-2155 (2003).
151. Otzenberger, H., *et al.* Dynamic heart rate variability: a tool for exploring sympathovagal balance continuously during sleep in men. *Am J Physiol* **275**, H946-950 (1998).
152. Danguir, J. & Nicolaidis, S. Dependence of sleep on nutrients' availability. *Physiol Behav* **22**, 735-740 (1979).
153. Rechtschaffen, A. & Bergmann, B.M. Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. *Behav Brain Res* **69**, 55-63 (1995).
154. Ahima, R.S., Saper, C.B., Flier, J.S. & Elmquist, J.K. Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol* **21**, 263-307 (2000).
155. van Dijk, G. The role of leptin in the regulation of energy balance and adiposity. *J Neuroendocrinol* **13**, 913-921 (2001).

156. Simon, C., Gronfier, C., Schlienger, J.L. & Brandenberger, G. Circadian and ultradian variations of leptin in normal man under continuous enteral nutrition: relationship to sleep and body temperature. *J Clin Endocrinol Metab* **83**, 1893-1899 (1998).
157. Mullington, J.M., *et al.* Sleep loss reduces diurnal rhythm amplitude of leptin in healthy men. *J Neuroendocrinol* **15**, 851-854 (2003).
158. Esler, M., *et al.* Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *Am J Hypertens* **14**, 304S-309S (2001).
159. Sinton, C.M., Fitch, T.E. & Gershenfeld, H.K. The effects of leptin on REM sleep and slow wave delta in rats are reversed by food deprivation. *J Sleep Res* **8**, 197-203 (1999).
160. Laposky, A.D., *et al.* Altered sleep regulation in leptin-deficient mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **290**, R894-903 (2006).
161. Callahan, H.S., *et al.* Postprandial suppression of plasma ghrelin level is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in humans. *J Clin Endocrinol Metab* **89**, 1319-1324 (2004).
162. Cummings, D.E., Frayo, R.S., Marmonier, C., Aubert, R. & Chapelot, D. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **287**, E297-304 (2004).
163. Spiegel, K., Tasali, E., Leproult, R., Scherberg, N. & Van Cauter, E. Twenty-four-hour profiles of acylated and total ghrelin: relationship with glucose levels and impact of time of day and sleep. *J Clin Endocrinol Metab* **96**, 486-493 (2011).
164. Liu, J., *et al.* Novel ghrelin assays provide evidence for independent regulation of ghrelin acylation and secretion in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* **93**, 1980-1987 (2008).
165. Avram, A.M., Jaffe, C.A., Symons, K.V. & Barkan, A.L. Endogenous circulating ghrelin does not mediate growth hormone rhythmicity or response to fasting. *J Clin Endocrinol Metab* **90**, 2982-2987 (2005).
166. Dzaja, A., *et al.* Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **286**, E963-967 (2004).
167. Benedict, C., *et al.* Acute sleep deprivation reduces energy expenditure in healthy men. *Am J Clin Nutr* **93**, 1229-1236 (2011).
168. Bodosi, B., *et al.* Rhythms of ghrelin, leptin, and sleep in rats: effects of the normal diurnal cycle, restricted feeding, and sleep deprivation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **287**, R1071-1079 (2004).
169. Szentirmai, E., Hajdu, I., Obal, F., Jr. & Krueger, J.M. Ghrelin-induced sleep responses in ad libitum fed and food-restricted rats. *Brain Res* **1088**, 131-140 (2006).
170. Szentirmai, E., Kapas, L. & Krueger, J.M. Ghrelin microinjection into forebrain sites induces wakefulness and feeding in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **292**, R575-585 (2007).
171. Koutkia, P., Canavan, B., Breu, J., Johnson, M.L. & Grinspoon, S.K. Nocturnal ghrelin pulsatility and response to growth hormone secretagogues in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **287**, E506-512 (2004).
172. Muller, A.F., *et al.* Ghrelin drives GH secretion during fasting in man. *Eur J Endocrinol* **146**, 203-207 (2002).
173. Nass, R., *et al.* Evidence for acyl-ghrelin modulation of growth hormone release in the fed state. *J Clin Endocrinol Metab* **93**, 1988-1994 (2008).
174. Espelund, U., *et al.* Fasting unmasks a strong inverse association between ghrelin and cortisol in serum: studies in obese and normal-weight subjects. *J Clin Endocrinol Metab* **90**, 741-746 (2005).
175. Natalucci, G., Riedl, S., Gleiss, A., Zidek, T. & Frisch, H. Spontaneous 24-h ghrelin secretion pattern in fasting subjects: maintenance of a meal-related pattern. *Eur J Endocrinol* **152**, 845-850 (2005).
176. Schuessler, P., *et al.* Nocturnal ghrelin levels--relationship to sleep EEG, the levels of growth hormone, ACTH and cortisol--and gender differences. *J Sleep Res* **14**, 329-336 (2005).
177. Carreira, M.C., Crujeiras, A.B., Andrade, S., Monteiro, M.P. & Casanueva, F.F. Ghrelin as a GH-releasing factor. *Endocr Dev* **25**, 49-58 (2013).



178. Feng, D.D., *et al.* Ghrelin and obestatin modulate growth hormone-releasing hormone release and synaptic inputs onto growth hormone-releasing hormone neurons. *Eur J Neurosci* **34**, 732-744 (2011).
179. Spiegel, K. The 24-hour profile of plasma PYY levels in normal adults: relationships with sleep, meal intake and ghrelin levels. In: *The Endocrine Society's 87th Annual meeting Abstract number OR8-3, San Diego, CA, USA*, 82-83 (2005).
180. Bonnet, M.H., Berry, R.B. & Arand, D.L. Metabolism during normal, fragmented, and recovery sleep. *J Appl Physiol* **71**, 1112-1118 (1991).
181. Fraser, G., Trinder, J., Colrain, I.M. & Montgomery, I. Effect of sleep and circadian cycle on sleep period energy expenditure. *J Appl Physiol* **66**, 830-836 (1989).
182. Jung, C.M., *et al.* Energy expenditure during sleep, sleep deprivation and sleep following sleep deprivation in adult humans. *J Physiol* **589**, 235-244 (2011).
183. White, D.P., Weil, J.V. & Zwillich, C.W. Metabolic rate and breathing during sleep. *J Appl Physiol* **59**, 384-391 (1985).
184. Borel, A.L., *et al.* Short sleep duration measured by wrist actimetry is associated with deteriorated glycemic control in type 1 diabetes. *Diabetes Care* **36**, 2902-2908 (2013).
185. Ayas, N.T., *et al.* A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care* **26**, 380-384 (2003).
186. Beihl, D.A., Liese, A.D. & Haffner, S.M. Sleep duration as a risk factor for incident type 2 diabetes in a multiethnic cohort. *Ann Epidemiol* **19**, 351-357 (2009).
187. Bjorkelund, C., *et al.* Sleep disturbances in midlife unrelated to 32-year diabetes incidence: the prospective population study of women in Gothenburg. *Diabetes Care* **28**, 2739-2744 (2005).
188. Boyko, E.J., *et al.* Sleep Characteristics, Mental Health, and Diabetes Risk: A prospective study of U.S. military service members in the Millennium Cohort Study. *Diabetes Care* (2013).
189. Chaput, J.P., Despres, J.P., Bouchard, C., Astrup, A. & Tremblay, A. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: analyses of the Quebec Family Study. *Sleep Med* **10**, 919-924 (2009).
190. Gangwisch, J.E., *et al.* Sleep duration as a risk factor for diabetes incidence in a large U.S. sample. *Sleep* **30**, 1667-1673 (2007).
191. Hayashino, Y., *et al.* Relation between sleep quality and quantity, quality of life, and risk of developing diabetes in healthy workers in Japan: the High-risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) Study. *BMC Public Health* **7**, 129 (2007).
192. Kita, T., *et al.* Short sleep duration and poor sleep quality increase the risk of diabetes in Japanese workers with no family history of diabetes. *Diabetes Care* **35**, 313-318 (2012).
193. Mallon, L., Broman, J.E. & Hetta, J. High incidence of diabetes in men with sleep complaints or short sleep duration: a 12-year follow-up study of a middle-aged population. *Diabetes Care* **28**, 2762-2767 (2005).
194. Xu, Q., *et al.* Day napping and short night sleeping are associated with higher risk of diabetes in older adults. *Diabetes Care* **33**, 78-83 (2010).
195. Yaggi, H.K., Araujo, A.B. & McKinlay, J.B. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* **29**, 657-661 (2006).
196. Kawakami, N., Takatsuka, N. & Shimizu, H. Sleep disturbance and onset of type 2 diabetes. *Diabetes Care* **27**, 282-283 (2004).
197. Meisinger, C., Heier, M. & Loewel, H. Sleep disturbance as a predictor of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population. *Diabetologia* **48**, 235-241 (2005).
198. Nilsson, P.M., Roost, M., Engstrom, G., Hedblad, B. & Berglund, G. Incidence of diabetes in middle-aged men is related to sleep disturbances. *Diabetes Care* **27**, 2464-2469 (2004).
199. Cappuccio, F.P., D'Elia, L., Strazzullo, P. & Miller, M.A. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes care* **33**, 414-420 (2010).
200. Aronsohn, R.S., Whitmore, H., Van Cauter, E. & Tasali, E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* **181**, 507-513 (2010).

201. Punjabi, N.M. & Beamer, B.A. Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med* **179**, 235-240 (2009).
202. Punjabi, N.M., *et al.* Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* **160**, 521-530 (2004).
203. Punjabi, N.M., *et al.* Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* **165**, 677-682 (2002).
204. Seicean, S., *et al.* Sleep-disordered breathing and impaired glucose metabolism in normal-weight and overweight/obese individuals: the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* **31**, 1001-1006 (2008).
205. Pillai, A., Warren, G., Gunathilake, W. & Idris, I. Effects of sleep apnea severity on glycemic control in patients with type 2 diabetes prior to continuous positive airway pressure treatment. *Diabetes Technol Ther* **13**, 945-949 (2011).
206. Marshall, N.S., Glozier, N. & Grunstein, R.R. Is sleep duration related to obesity? A critical review of the epidemiological evidence. *Sleep Med Rev* **12**, 289-298 (2008).
207. Patel, S.R. & Hu, F.B. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity (Silver Spring)* **16**, 643-653 (2008).
208. Cappuccio, F.P., *et al.* Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep* **31**, 619-626 (2008).
209. Chen, X., Beydoun, M.A. & Wang, Y. Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* **16**, 265-274 (2008).
210. Abeysena, C. & Jayawardana, P. Sleep deprivation, physical activity and low income are risk factors for inadequate weight gain during pregnancy: a cohort study. *J Obstet Gynaecol Res* **37**, 734-740 (2011).
211. Agras, W.S., Hammer, L.D., McNicholas, F. & Kraemer, H.C. Risk factors for childhood overweight: a prospective study from birth to 9.5 years. *J Pediatr* **145**, 20-25 (2004).
212. Al Mamun, A., *et al.* Do childhood sleeping problems predict obesity in young adulthood? Evidence from a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol* **166**, 1368-1373 (2007).
213. Appelhans, B.M., *et al.* Sleep duration and weight change in midlife women: the SWAN sleep study. *Obesity (Silver Spring)* **21**, 77-84 (2013).
214. Berkey, C.S., Rockett, H.R. & Colditz, G.A. Weight gain in older adolescent females: the internet, sleep, coffee, and alcohol. *J Pediatr* **153**, 635-639, 639 e631 (2008).
215. Bo, S., *et al.* Contributors to the obesity and hyperglycemia epidemics. A prospective study in a population-based cohort. *Int J Obes (Lond)* **35**, 1442-1449 (2011).
216. Calamaro, C.J., *et al.* Shortened sleep duration does not predict obesity in adolescents. *J Sleep Res* **19**, 559-566 (2010).
217. Carter, P.J., Taylor, B.J., Williams, S.M. & Taylor, R.W. Longitudinal analysis of sleep in relation to BMI and body fat in children: the FLAME study. *BMJ* **342**, d2712 (2011).
218. Chaput, J.P., Despres, J.P., Bouchard, C. & Tremblay, A. The association between sleep duration and weight gain in adults: a 6-year prospective study from the Quebec Family Study. *Sleep* **31**, 517-523 (2008).
219. Chaput, J.P., *et al.* Risk factors for adult overweight and obesity in the Quebec Family Study: have we been barking up the wrong tree? *Obesity (Silver Spring)* **17**, 1964-1970 (2009).
220. Diethelm, K., Bolzenius, K., Cheng, G., Remer, T. & Buyken, A.E. Longitudinal associations between reported sleep duration in early childhood and the development of body mass index, fat mass index and fat free mass index until age 7. *Int J Pediatr Obes* **6**, e114-123 (2011).
221. Gangwisch, J.E., Malaspina, D., Boden-Albala, B. & Heymsfield, S.B. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I. *Sleep* **28**, 1289-1296 (2005).
222. Gunderson, E.P., *et al.* Association of fewer hours of sleep at 6 months postpartum with substantial weight retention at 1 year postpartum. *Am J Epidemiol* **167**, 178-187 (2008).
223. Hairston, K.G., *et al.* Sleep duration and five-year abdominal fat accumulation in a minority cohort: the IRAS family study. *Sleep* **33**, 289-295 (2010).
224. Hasler, G., *et al.* The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-year prospective study. *Sleep* **27**, 661-666 (2004).

225. Hiscock, H., Scalzo, K., Canterford, L. & Wake, M. Sleep duration and body mass index in 0-7-year olds. *Arch Dis Child* **96**, 735-739 (2011).
226. Itani, O., Kaneita, Y., Murata, A., Yokoyama, E. & Ohida, T. Association of onset of obesity with sleep duration and shift work among Japanese adults. *Sleep Med* **12**, 341-345 (2011).
227. Landhuis, C.E., Poulton, R., Welch, D. & Hancox, R.J. Childhood sleep time and long-term risk for obesity: a 32-year prospective birth cohort study. *Pediatrics* **122**, 955-960 (2008).
228. Lauderdale, D.S., *et al.* Cross-sectional and longitudinal associations between objectively measured sleep duration and body mass index: the CARDIA Sleep Study. *Am J Epidemiol* **170**, 805-813 (2009).
229. Lopez-Garcia, E., *et al.* Sleep duration, general and abdominal obesity, and weight change among the older adult population of Spain. *Am J Clin Nutr* **87**, 310-316 (2008).
230. Lytle, L.A., *et al.* Examining the longitudinal relationship between change in sleep and obesity risk in adolescents. *Health Educ Behav* **40**, 362-370 (2013).
231. Lyytikainen, P., Rahkonen, O., Lahelma, E. & Lallukka, T. Association of sleep duration with weight and weight gain: a prospective follow-up study. *J Sleep Res* **20**, 298-302 (2011).
232. Magee, C.A., Caputi, P. & Iverson, D.C. The longitudinal relationship between sleep duration and body mass index in children: a growth mixture modeling approach. *J Dev Behav Pediatr* **34**, 165-173 (2013).
233. Marshall, N.S., Grunstein, R.R., Peltonen, M. & Stenlof, K. Changes in sleep duration and changes in weight in obese patients : The Swedish Obese Subjects Study. *Sleep Biol Rhythms* **8**, 63-71 (2010).
234. Mitchell, J.A., Rodriguez, D., Schmitz, K.H. & Audrain-McGovern, J. Sleep duration and adolescent obesity. *Pediatrics* **131**, e1428-1434 (2013).
235. Mozaffarian, D., Hao, T., Rimm, E.B., Willett, W.C. & Hu, F.B. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med* **364**, 2392-2404 (2011).
236. Nishiura, C. & Hashimoto, H. A 4-year study of the association between short sleep duration and change in body mass index in Japanese male workers. *J Epidemiol* **20**, 385-390 (2010).
237. Patel, S.R., Malhotra, A., White, D.P., Gottlieb, D.J. & Hu, F.B. Association between reduced sleep and weight gain in women. *Am J Epidemiol* **164**, 947-954 (2006).
238. Reilly, J.J., *et al.* Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ* **330**, 1357 (2005).
239. Seegers, V., *et al.* Short sleep duration and body mass index: a prospective longitudinal study in preadolescence. *Am J Epidemiol* **173**, 621-629 (2011).
240. Silva, G.E., *et al.* Longitudinal association between short sleep, body weight, and emotional and learning problems in Hispanic and Caucasian children. *Sleep* **34**, 1197-1205 (2011).
241. Snell, E.K., Adam, E.K. & Duncan, G.J. Sleep and the body mass index and overweight status of children and adolescents. *Child Dev* **78**, 309-323 (2007).
242. Stranges, S., *et al.* Cross-sectional versus prospective associations of sleep duration with changes in relative weight and body fat distribution: the Whitehall II Study. *Am J Epidemiol* **167**, 321-329 (2008).
243. Tatone-Tokuda, F., *et al.* Sex differences in the association between sleep duration, diet and body mass index: a birth cohort study. *J Sleep Res* **21**, 448-460 (2012).
244. Taveras, E.M., Rifas-Shiman, S.L., Oken, E., Gunderson, E.P. & Gillman, M.W. Short sleep duration in infancy and risk of childhood overweight. *Arch Pediatr Adolesc Med* **162**, 305-311 (2008).
245. Touchette, E., *et al.* Associations between sleep duration patterns and overweight/obesity at age 6. *Sleep* **31**, 1507-1514 (2008).
246. Watanabe, M., Kikuchi, H., Tanaka, K. & Takahashi, M. Association of short sleep duration with weight gain and obesity at 1-year follow-up: a large-scale prospective study. *Sleep* **33**, 161-167 (2010).
247. Yiengprugsawan, V., Banwell, C., Seubsman, S.A. & Sleigh, A.C. Short sleep and obesity in a large national cohort of Thai adults. *BMJ Open* **2**, e000561 (2012).
248. Elder, C.R., *et al.* Impact of sleep, screen time, depression and stress on weight change in the intensive weight loss phase of the LIFE study. *Int J Obes (Lond)* **36**, 86-92 (2012).



249. O'Brien, E.M., *et al.* Sleep duration and weight loss among overweight/obese women enrolled in a behavioral weight loss program. *Nutr Diabetes* **2**, e43 (2012).
250. Thomson, C.A., *et al.* Relationship between sleep quality and quantity and weight loss in women participating in a weight-loss intervention trial. *Obesity (Silver Spring)* **20**, 1419-1425 (2012).
251. Verhoef, S.P., Camps, S.G., Gonnissen, H.K., Westerterp, K.R. & Westerterp-Plantenga, M.S. Concomitant changes in sleep duration and body weight and body composition during weight loss and 3-mo weight maintenance. *Am J Clin Nutr* **98**, 25-31 (2013).
252. Sorensen, T. Conference on "Multidisciplinary approaches to nutritional problems". Symposium on "Diabetes and health". Challenges in the study of causation of obesity. *Proc Nutr Soc* **68**, 43-54 (2009).
253. Phillips, B.G., *et al.* Recent weight gain in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. *J Hypertens* **17**, 1297-1300 (1999).
254. Phillips, B.G., Kato, M., Narkiewicz, K., Choe, I. & Somers, V.K. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **279**, H234-237 (2000).
255. Horne, J. Obesity and short sleep: unlikely bedfellows? *Obes Rev* **12**, e84-94 (2011).
256. Nielsen, L.S., Danielsen, K.V. & Sorensen, T.I. Short sleep duration as a possible cause of obesity: critical analysis of the epidemiological evidence. *Obes Rev* **12**, 78-92 (2011).
257. Gupta, N.K., Mueller, W.H., Chan, W. & Meininger, J.C. Is obesity associated with poor sleep quality in adolescents? *Am J Hum Biol* **14**, 762-768 (2002).
258. Patel, S.R., *et al.* The association between sleep duration and obesity in older adults. *Int J Obes (Lond)* **32**, 1825-1834 (2008).
259. Theorell-Haglow, J., Berne, C., Janson, C., Sahlin, C. & Lindberg, E. Associations between short sleep duration and central obesity in women. *Sleep* **33**, 593-598 (2010).
260. van den Berg, J.F., *et al.* Actigraphic sleep duration and fragmentation are related to obesity in the elderly: the Rotterdam Study. *Int J Obes (Lond)* **32**, 1083-1090 (2008).
261. Colditz, G.A., Willett, W.C., Rotnitzky, A. & Manson, J.E. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* **122**, 481-486 (1995).
262. Eliassen, A.H., Colditz, G.A., Rosner, B., Willett, W.C. & Hankinson, S.E. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* **296**, 193-201 (2006).
263. Rexrode, K.M., *et al.* A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* **277**, 1539-1545 (1997).
264. Willett, W.C., *et al.* Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA* **273**, 461-465 (1995).
265. Chaput, J.P., Despres, J.P., Bouchard, C. & Tremblay, A. Longer sleep duration associates with lower adiposity gain in adult short sleepers. *Int J Obes (Lond)* **36**, 752-756 (2012).
266. Spiegel, K., *et al.* Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **89**, 5762-5771 (2004).
267. Spiegel, K., Leproult, R. & Van Cauter, E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* **354**, 1435-1439 (1999).
268. Garcia, G.V., *et al.* Glucose metabolism in older adults: a study including subjects more than 80 years of age. *J Am Geriatr Soc* **45**, 813-817 (1997).
269. Lyssenko, V., *et al.* Predictors of and longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion preceding onset of type 2 diabetes. *Diabetes* **54**, 166-174 (2005).
270. Palmer, N.D., *et al.* Genetic mapping of disposition index and acute insulin response loci on chromosome 11q. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study. *Diabetes* **55**, 911-918 (2006).
271. Xiang, A.H., *et al.* Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes* **55**, 517-522 (2006).
272. Broussard, J.L., Ehrmann, D.A., Van Cauter, E., Tasali, E. & Brady, M.J. Impaired insulin signaling in human adipocytes after experimental sleep restriction: a randomized, crossover study. *Ann Intern Med* **157**, 549-557 (2012).

273. Buxton, O.M., *et al.* Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes* **59**, 2126-2133 (2010).
274. Nedeltcheva, A.V., Kessler, L., Imperial, J. & Penev, P.D. Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* **94**, 3242-3250 (2009).
275. Leproult, R., Spiegel, K. & Van Cauter, E. Sleep and endocrinology. *Basics of Sleep Guide : Sleep Physiology* (2013).
276. Reynolds, A.C., *et al.* Impact of five nights of sleep restriction on glucose metabolism, leptin and testosterone in young adult men. *PloS one* **7**, e41218 (2012).
277. Schmid, S.M., *et al.* Disturbed glucoregulatory response to food intake after moderate sleep restriction. *Sleep* **34**, 371-377 (2011).
278. Donga, E., *et al.* A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* **95**, 2963-2968 (2010).
279. Klingenberg, L., *et al.* Acute Sleep Restriction Reduces Insulin Sensitivity in Adolescent Boys. *Sleep* **36**, 1085-1090 (2013).
280. Nedeltcheva, A.V., Imperial, J.G. & Penev, P.D. Effects of sleep restriction on glucose control and insulin secretion during diet-induced weight loss. *Obesity (Silver Spring)* **20**, 1379-1386 (2012).
281. Samuel, V.T., Petersen, K.F. & Shulman, G.I. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet* **375**, 2267-2277 (2010).
282. Bosy-Westphal, A., *et al.* Influence of partial sleep deprivation on energy balance and insulin sensitivity in healthy women. *Obes Facts* **1**, 266-273 (2008).
283. Schmid, S.M., Jauch-Chara, K., Hallschmid, M. & Schultes, B. Mild sleep restriction acutely reduces plasma glucagon levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* **94**, 5169-5173 (2009).
284. Zielinski, M.R., Kline, C.E., Kripke, D.F., Bogan, R.K. & Youngstedt, S.D. No effect of 8-week time in bed restriction on glucose tolerance in older long sleepers. *J Sleep Res* **17**, 412-419 (2008).
285. St-Onge, M.P., O'Keefe, M., Roberts, A.L., RoyChoudhury, A. & LaFerrere, B. Short sleep duration, glucose dysregulation and hormonal regulation of appetite in men and women. *Sleep* **35**, 1503-1510 (2012).
286. Robertson, M.D., Russell-Jones, D., Umpleby, A.M. & Dijk, D.J. Effects of three weeks of mild sleep restriction implemented in the home environment on multiple metabolic and endocrine markers in healthy young men. *Metabolism* **62**, 204-211 (2013).
287. van Leeuwen, W.M., *et al.* Prolonged sleep restriction affects glucose metabolism in healthy young men. *Int J Endocrinol* **2010**, 108641 (2010).
288. Leproult, R., Copinschi, G., Buxton, O. & Van Cauter, E. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep* **20**, 865-870 (1997).
289. Leproult, R. & Van Cauter, E. Effect of 1 week of sleep restriction on testosterone levels in young healthy men. *JAMA* **305**, 2173-2174 (2011).
290. Omisade, A., Buxton, O.M. & Rusak, B. Impact of acute sleep restriction on cortisol and leptin levels in young women. *Physiology & behavior* **99**, 651-656 (2010).
291. Pejovic, S., *et al.* Effects of recovery sleep after one work week of mild sleep restriction on interleukin-6 and cortisol secretion and daytime sleepiness and performance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **305**, E890-E896 (2013).
292. Vgontzas, A.N., *et al.* Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* **89**, 2119-2126 (2004).
293. Van Cauter, E., Polonsky, K.S. & Scheen, A.J. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr Rev* **18**, 716-738 (1997).
294. Spiegel, K., *et al.* Adaptation of the 24-h growth hormone profile to a state of sleep debt. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **279**, R874-883 (2000).
295. Stamatakis, K.A. & Punjabi, N.M. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest* **137**, 95-101 (2010).
296. Tasali, E., Leproult, R., Ehrmann, D.A. & Van Cauter, E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**, 1044-1049 (2008).

297. Bergman, R.N. Lilly lecture 1989. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. *Diabetes* **38**, 1512-1527 (1989).
298. Chin-Chance, C., Polonsky, K.S. & Schoeller, D.A. Twenty-four-hour leptin levels respond to cumulative short-term energy imbalance and predict subsequent intake. *J Clin Endocrinol Metab* **85**, 2685-2691 (2000).
299. Morselli, L.L., Guyon, A. & Spiegel, K. Sleep and metabolic function. *Pflugers Arch* **463**, 139-160 (2012).
300. Brondel, L., Romer, M.A., Nougues, P.M., Touyarou, P. & Davenne, D. Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men. *Am J Clin Nutr* **91**, 1550-1559 (2010).
301. Calvin, A.D., *et al.* Effects of experimental sleep restriction on caloric intake and activity energy expenditure. *Chest* **144**, 79-86 (2013).
302. Klingenberg, L., *et al.* Sleep restriction is not associated with a positive energy balance in adolescent boys. *Am J Clin Nutr* **96**, 240-248 (2012).
303. Markwald, R.R., *et al.* Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *Proc Natl Acad Sci U S A* **110**, 5695-5700 (2013).
304. Morselli, L., Balbo, M., Van Cauter, E., Guyon, A. & Spiegel, K. Impact of sleep restriction on the regulation of appetite in middle-aged obese subjects. In: *4th International World Sleep Congress, Quebec City, Québec* (2011).
305. Nedeltcheva, A.V., *et al.* Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks. *Am J Clin Nutr* **89**, 126-133 (2009).
306. Schmid, S.M., *et al.* Short-term sleep loss decreases physical activity under free-living conditions but does not increase food intake under time-deprived laboratory conditions in healthy men. *Am J Clin Nutr* **90**, 1476-1482 (2009).
307. Spaeth, A.M., Dinges, D.F. & Goel, N. Effects of Experimental Sleep Restriction on Weight Gain, Caloric Intake, and Meal Timing in Healthy Adults. *Sleep* **36**, 981-990 (2013).
308. St-Onge, M.P., *et al.* Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals. *Am J Clin Nutr* **94**, 410-416 (2011).
309. Tasali, E., Broussard, J.L., Day, A., Kilkus, J.M. & Van Cauter, E. Sleep curtailment in healthy young adults is associated with increased ad lib food intake. In: *23rd Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, Vol. Sleep 32 Suppl. S Abstract 394 A131-A131, Seattle, USA* (2009).
310. Baron, K.G., Reid, K.J., Kern, A.S. & Zee, P.C. Role of sleep timing in caloric intake and BMI. *Obesity (Silver Spring)* **19**, 1374-1381 (2011).
311. Hill, J.O., Wyatt, H.R., Reed, G.W. & Peters, J.C. Obesity and the environment: where do we go from here? *Science* **299**, 853-855 (2003).
312. Magee, C.A., Huang, X., Iverson, D.C. & Caputi, P. Acute sleep restriction alters neuroendocrine hormones and appetite in healthy male adults. *Sleep Biol Rhythms* **7**, 125-127 (2009).
313. Nedeltcheva, A.V., Kilkus, J.M., Imperial, J., Schoeller, D.A. & Penev, P.D. Insufficient sleep undermines dietary efforts to reduce adiposity. *Ann Intern Med* **153**, 435-441 (2010).
314. Schmid, S.M., Hallschmid, M., Jauch-Chara, K., Born, J. & Schultes, B. A single night of sleep deprivation increases ghrelin levels and feelings of hunger in normal-weight healthy men. *J Sleep Res* **17**, 331-334 (2008).
315. Figueiro, M.G., Plitnick, B. & Rea, M.S. Light modulates leptin and ghrelin in sleep-restricted adults. *Int J Endocrinol* **2012**, 530726 (2012).
316. Guilleminault, C., *et al.* Preliminary observations on the effects of sleep time in a sleep restriction paradigm. *Sleep Med* **4**, 177-184 (2003).
317. Simpson, N.S., Banks, S. & Dinges, D.F. Sleep restriction is associated with increased morning plasma leptin concentrations, especially in women. *Biol Res Nurs* **12**, 47-53 (2010).
318. Spiegel, K., Tasali, E., Penev, P. & Van Cauter, E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* **141**, 846-850 (2004).



319. McNeil, J. & Doucet, E. Possible factors for altered energy balance across the menstrual cycle: a closer look at the severity of PMS, reward driven behaviors and leptin variations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **163**, 5-10 (2012).
320. Greer, S.M., Goldstein, A.N. & Walker, M.P. The impact of sleep deprivation on food desire in the human brain. *Nat Commun* **4**, 2259 (2013).
321. St-Onge, M.P., *et al.* Sleep restriction leads to increased activation of brain regions sensitive to food stimuli. *Am J Clin Nutr* **95**, 818-824 (2012).
322. Chapman, C.D., *et al.* Acute sleep deprivation increases food purchasing in men. *Obesity (Silver Spring)* (2013).
323. Weaver, T.E., *et al.* An instrument to measure functional status outcomes for disorders of excessive sleepiness. *Sleep* **20**, 835-843 (1997).
324. Bromley, L.E., Booth, J.N., 3rd, Kilkus, J.M., Imperial, J.G. & Penev, P.D. Sleep restriction decreases the physical activity of adults at risk for type 2 diabetes. *Sleep* **35**, 977-984 (2012).
325. Saper, C.B., Chou, T.C. & Elmquist, J.K. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron* **36**, 199-211 (2002).
326. Samson, W.K., Taylor, M.M. & Ferguson, A.V. Non-sleep effects of hypocretin/orexin. *Sleep Med Rev* **9**, 243-252 (2005).
327. Harris, G.C., Wimmer, M. & Aston-Jones, G. A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature* **437**, 556-559 (2005).
328. Sakurai, T. Roles of orexin/hypocretin in regulation of sleep/wakefulness and energy homeostasis. *Sleep Med Rev* **9**, 231-241 (2005).
329. Estabrooke, I.V., *et al.* Fos expression in orexin neurons varies with behavioral state. *J Neurosci* **21**, 1656-1662. (2001).
330. Wu, M.F., John, J., Maidment, N., Lam, H.A. & Siegel, J.M. Hypocretin release in normal and narcoleptic dogs after food and sleep deprivation, eating, and movement. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **283**, R1079-1086 (2002).
331. Zeitzer, J.M., Buckmaster, C.L., Lyons, D.M. & Mignot, E. Increasing length of wakefulness and modulation of hypocretin-1 in the wake-consolidated squirrel monkey. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **293**, R1736-1742 (2007).
332. Akerstedt, T., Hume, K., Minors, D. & Waterhouse, J. The subjective meaning of good sleep, an intraindividual approach using the Karolinska Sleep Diary. *Percept Mot Skills* **79**, 287-296 (1994).
333. Herscovitch, J. & Broughton, R. Sensitivity of the stanford sleepiness scale to the effects of cumulative partial sleep deprivation and recovery oversleeping. *Sleep* **4**, 83-91 (1981).
334. Monk, T.H. A Visual Analogue Scale technique to measure global vigor and affect. *Psychiatry Res* **27**, 89-99 (1989).
335. Clark, L.A. & Watson, D. Mood and the mundane: relations between daily life events and self-reported mood. *J Pers Soc Psychol* **54**, 296-308 (1988).
336. de Souza, L., *et al.* Further validation of actigraphy for sleep studies. *Sleep* **26**, 81-85 (2003).
337. American Electroencephalographic Society guidelines for standard electrode position nomenclature. *J Clin Neurophysiol* **8**, 200-202 (1991).
338. Rechtschaffen, A. & Kales, A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. *Washington, DC : Government Printing Office* (1968).
339. Dinges, D.F., Powell, J.W. Microcomputer analyses of performance on a portable, simple visual RT task during sustained operations. *Behav. Res. Methods Instrum. Comput.* **17**, 652-655 (1985).
340. Takashima, A., *et al.* Declarative memory consolidation in humans: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**, 756-761 (2006).
341. Matthews, D.R., *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **28**, 412-419 (1985).
342. Matsuda, M. & DeFronzo, R.A. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* **22**, 1462-1470 (1999).
343. Tschritter, O., *et al.* Assessing the shape of the glucose curve during an oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* **26**, 1026-1033 (2003).

344. Kim, J.Y., Coletta, D.K., Mandarino, L.J. & Shaibi, G.Q. Glucose response curve and type 2 diabetes risk in Latino adolescents. *Diabetes Care* **35**, 1925-1930 (2012).
345. Stumvoll, M., *et al.* Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* **23**, 295-301 (2000).
346. Koebnick, C., *et al.* Validation of a simplified physical activity record by doubly labeled water technique. *Int J Obes (Lond)* **29**, 302-309 (2005).
347. Ainsworth, B.E., *et al.* 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc* **43**, 1575-1581 (2011).
348. Heil, D.P. Predicting activity energy expenditure using the Actical activity monitor. *Res Q Exerc Sport* **77**, 64-80 (2006).
349. Stubbs, R.J., *et al.* The use of visual analogue scales to assess motivation to eat in human subjects: a review of their reliability and validity with an evaluation of new hand-held computerized systems for temporal tracking of appetite ratings. *Br J Nutr* **84**, 405-415 (2000).
350. Fernstrom, M.H., Krowinski, R.L. & Kupfer, D.J. Appetite and food preference in depression: effects of imipramine treatment. *Biol Psychiatry* **22**, 529-539 (1987).
351. Hercberg, S., Deheeger, M. & Preziosi, P. Portions alimentaires : Manuel photo pour l'estimation des quantités. *Editions POLYTECHNICA* (2002).
352. Hercberg, S. Table de composition SU.VI.MAX des aliments. *Paris : Les éditions INSERM/Economica* (2005).
353. Verovska, R., *et al.* [Comparison of various methods of body fat analysis in overweight and obese women]. *Vnitr Lek* **55**, 455-461 (2009).
354. Bliwise, D.L. Historical change in the report of daytime fatigue. *Sleep* **19**, 462-464 (1996).
355. Rajaratnam, S.M. & Arendt, J. Health in a 24-h society. *Lancet* **358**, 999-1005 (2001).
356. Cappuccio, F.P., Cooper, D., D'Elia, L., Strazzullo, P. & Miller, M.A. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J* **32**, 1484-1492 (2011).
357. Faraut, B., Boudjeltia, K.Z., Vanhamme, L. & Kerkhofs, M. Immune, inflammatory and cardiovascular consequences of sleep restriction and recovery. *Sleep medicine reviews* **16**, 137-149 (2012).
358. Cappuccio, F.P. & Miller, M.A. Sleep and mortality: cause, consequence, or symptom? *Sleep medicine* **14**, 587-588 (2013).
359. Alvaro, P.K., Roberts, R.M. & Harris, J.K. A Systematic Review Assessing Bidirectionality between Sleep Disturbances, Anxiety, and Depression. *Sleep* **36**, 1059-1068 (2013).
360. Chrousos, G.P. & Kino, T. Glucocorticoid action networks and complex psychiatric and/or somatic disorders. *Stress* **10**, 213-219 (2007).
361. Vgontzas, A.N., *et al.* Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **86**, 3787-3794 (2001).
362. Chung, S., Son, G.H. & Kim, K. Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid: its regulation and clinical implications. *Biochim Biophys Acta* **1812**, 581-591 (2011).
363. Plat, L., *et al.* Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **84**, 3082-3092 (1999).
364. Monk, T.H. A Visual Analogue Scale technique to measure global vigor and affect. *Psychiatry Research* **27**, 89-99 (1989).
365. Clark, L.A., Watson, D. & Leeka, J. Diurnal variation in the positive affects. *Motivation and Emotion*. **13**, 205-234 (1989).
366. Silber, M.H., *et al.* The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med* **3**, 121-131 (2007).
367. Meerlo, P., Sgoifo, A. & Suchecki, D. Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep medicine reviews* **12**, 197-210 (2008).
368. Fadda, P. & Fratta, W. Stress-induced sleep deprivation modifies corticotropin releasing factor (CRF) levels and CRF binding in rat brain and pituitary. *Pharmacol Res* **35**, 443-446 (1997).

369. Fujihara, H., Sei, H., Morita, Y., Ueta, Y. & Morita, K. Short-term sleep disturbance enhances brain-derived neurotrophic factor gene expression in rat hippocampus by acting as internal stressor. *J Mol Neurosci* **21**, 223-232 (2003).
370. Koban, M., Le, W.W. & Hoffman, G.E. Changes in hypothalamic corticotropin-releasing hormone, neuropeptide Y, and proopiomelanocortin gene expression during chronic rapid eye movement sleep deprivation of rats. *Endocrinology* **147**, 421-431 (2006).
371. Rohleder, N. & Kirschbaum, C. Effects of nutrition on neuro-endocrine stress responses. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* **10**, 504-510 (2007).
372. Sakurai, T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nature reviews. Neuroscience* **8**, 171-181 (2007).
373. Rolls, A., Schaich Borg, J. & de Lecea, L. Sleep and metabolism: role of hypothalamic neuronal circuitry. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **24**, 817-828 (2010).
374. de Kloet, E.R., Joels, M. & Holsboer, F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature reviews. Neuroscience* **6**, 463-475 (2005).
375. Bass, J. & Takahashi, J.S. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science* **330**, 1349-1354 (2010).
376. Moller-Levet, C.S., *et al.* Effects of insufficient sleep on circadian rhythmicity and expression amplitude of the human blood transcriptome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **110**, E1132-1141 (2013).
377. Akerstedt, T. Psychosocial stress and impaired sleep. *Scandinavian journal of work, environment & health* **32**, 493-501 (2006).
378. Ganz, F.D. Sleep and immune function. *Critical care nurse* **32**, e19-25 (2012).
379. Van Cauter, E. & Spiegel, K. Sleep as a mediator of the relationship between socioeconomic status and health: a hypothesis. *Annals of the New York Academy of Sciences* **896**, 254-261 (1999).
380. Meerlo, P., Koehl, M., van der Borght, K. & Turek, F.W. Sleep restriction alters the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress. *J Neuroendocrinol* **14**, 397-402 (2002).
381. Sgoifo, A., *et al.* Effects of sleep deprivation on cardiac autonomic and pituitary-adrenocortical stress reactivity in rats. *Psychoneuroendocrinology* **31**, 197-208 (2006).
382. Novati, A., *et al.* Chronically restricted sleep leads to depression-like changes in neurotransmitter receptor sensitivity and neuroendocrine stress reactivity in rats. *Sleep* **31**, 1579-1585 (2008).
383. Guyon, A., *et al.* Adverse effects of sleep restriction on hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* (submitted).
384. DeBold, C.R., *et al.* Effect of synthetic ovine corticotropin-releasing factor: prolonged duration of action and biphasic response of plasma adrenocorticotropin and cortisol. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **57**, 294-298 (1983).
385. Vgontzas, A.N., *et al.* Middle-aged men show higher sensitivity of sleep to the arousing effects of corticotropin-releasing hormone than young men: clinical implications. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **86**, 1489-1495 (2001).
386. Zohar, D., Tzischinsky, O., Epstein, R. & Lavie, P. The effects of sleep loss on medical residents' emotional reactions to work events: a cognitive-energy model. *Sleep* **28**, 47-54 (2005).
387. Bastien, C.H., Vallieres, A. & Morin, C.M. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* **2**, 297-307 (2001).
388. Buysse, D.J., Reynolds, C.F., 3rd, Monk, T.H., Berman, S.R. & Kupfer, D.J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* **28**, 193-213 (1989).
389. Spielberger C.D., G.R.L., Lushene R.E. STAI Manual for the State Trait Anxiety Inventory. *Consulting psychologists Press* (1970).
390. Horne, J.A. & Ostberg, O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* **4**, 97-110 (1976).
391. IDF. International diabetes federation. The Metabolic Syndrome : consensus definitions. (2005).
392. Ohayon, M.M., Carskadon, M.A., Guilleminault, C. & Vitiello, M.V. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* **27**, 1255-1273 (2004).

393. Shechter, A., *et al.* Alterations in sleep architecture in response to experimental sleep curtailment are associated with signs of positive energy balance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **303**, R883-889 (2012).
394. Durmer, J.S. & Dinges, D.F. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol* **25**, 117-129 (2005).
395. Dewald-Kaufmann, J.F., Oort, F.J. & Meijer, A.M. The effects of sleep extension on sleep and cognitive performance in adolescents with chronic sleep reduction: an experimental study. *Sleep Med* **14**, 510-517 (2013).
396. Cummings, D.E. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav* **89**, 71-84 (2006).
397. Holzer, P., Reichmann, F. & Farzi, A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides* **46**, 261-274 (2012).
398. Tan, T.M., *et al.* Pharmacokinetics, adverse effects and tolerability of a novel analogue of human pancreatic polypeptide, PP 1420. *Br J Clin Pharmacol* **73**, 232-239 (2012).
399. Reutrakul, S., *et al.* Chronotype is independently associated with glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* **36**, 2523-2529 (2013).
400. Leproult, R. & Peigneux, P. Sleep extension improves fasting insulin levels in adults who are habitually sleep restricted. *Abstract 5th World Congress on Sleep Medicine, Valence, Spain Sept 28-Oct 2 2013* (2013).
401. Kumari, M., *et al.* Self-reported sleep duration and sleep disturbance are independently associated with cortisol secretion in the Whitehall II study. *J Clin Endocrinol Metab* **94**, 4801-4809 (2009).
402. Hamilton, N.A., *et al.* Insomnia and well-being. *J Consult Clin Psychol* **75**, 939-946 (2007).
403. Akerstedt, T., *et al.* Predicting sleep quality from stress and prior sleep--a study of day-to-day covariation across six weeks. *Sleep Med* **13**, 674-679 (2012).
404. Petersen, H., Kecklund, G., D'Onofrio, P., Nilsson, J. & Akerstedt, T. Stress vulnerability and the effects of moderate daily stress on sleep polysomnography and subjective sleepiness. *J Sleep Res* **22**, 50-57 (2013).